

Université de Montréal

Dérèglement des cytokines inflammatoires chez les schizophrènes avec abus de
substances

Par

Ramatoulaye Bah

Sciences biomédicales, Département de Médecine, Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de
maîtrise en Sciences biomédicales

Décembre, 2006

©Ramatoulaye Bah, 2006



Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Dérèglement des cytokines inflammatoires chez les schizophrènes avec abus de
substances

Présenté par :

Ramatoulaye Bah

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Roger Godbout

président-rapporteur

Dr Édouard Kouassi

directeur de recherche

Dr Emmanuel Stip

co-directeur

Dr Pierre Landry

membre du jury

RÉSUMÉ

La schizophrénie est une maladie mentale grave qui présente une comorbidité fréquente avec la toxicomanie; environ 50% des schizophrènes sont toxicomanes. Ces deux affections semblent avoir des mécanismes pathophysiologiques communs parmi lesquels figure un dérèglement du réseau des cytokines inflammatoires. Les objectifs de ce projet étaient : 1) Faire une méta-analyse du dérèglement des cytokines inflammatoires chez les patients schizophrènes; 2) Mesurer les concentrations plasmatiques des cytokines inflammatoires chez les schizophrènes et toxicomanes avant, pendant et après traitement avec un antipsychotique atypique, la quétiapine ; et 3) Faire des études de corrélations entre les taux de cytokines et les variables cliniques. La méta-analyse montre une augmentation d'IL-6 (une cytokine pro-inflammatoire), du récepteur soluble d'IL-2 (un marqueur d'activation du système immunitaire), d'IL-8 (une chémokine) et d'IL-1RA (une cytokine anti-inflammatoire) chez les schizophrènes non toxicomanes. La situation chez les schizophrènes et toxicomanes est inconnue. Nous avons alors choisi de mesurer les concentrations plasmatiques d'IL-6 et d'IL-1RA chez les patients avec un double diagnostic. Ces cytokines sont plus élevées chez les patients avant, pendant et après le traitement à la quétiapine, comparativement aux contrôles normaux. Les seules corrélations significatives sont celles positives entre IL-6 et dépression, IL-6 et alcool, IL-1RA et cognition. En somme, la réponse inflammatoire est activée chez les schizophrènes et toxicomanes, tout comme chez les schizophrènes non toxicomanes. L'augmentation d'IL-6 et d'IL-1RA semble être un facteur intrinsèque de la schizophrénie, et elle n'est pas reliée aux effets thérapeutiques de la quétiapine.

MOTS CLÉS

Schizophrénie, Toxicomanie, IL-6, IL-1RA, Quétiapine, Symptômes cliniques,
Cognition et Dépression.

ABSTRACT

Schizophrenia is a psychosis which presents a frequent comorbidity with substance use disorders (SUD); approximately 50% of schizophrenia patients are drug addicts. These two affections seem to have common pathophysiological mechanisms among which dysregulation of inflammatory cytokines may play an important part. The objectives of this project were: 1) To make a meta-analysis on dysregulation of inflammatory cytokines among schizophrenia patients; 2) To measure plasma concentrations of inflammatory cytokines in schizophrenia patients with comorbid SUD, before, during and after treatment with an atypical antipsychotic, quetiapine; and 3) To make correlation studies between plasma concentrations of inflammatory cytokines and clinical symptoms, including positive and negative symptoms, cognition, depression and drug use. The meta-analysis shows an increase in inflammatory cytokines in particular IL-6, soluble IL-2 receptor, IL-8, and IL-1RA. Plasma concentrations of IL-6 and IL-1RA remain high before, during and after quetiapine treatment, in comparison with normal controls. The only significant correlations are the positive correlations between IL-6 and depression, IL-6 and alcohol, and between IL-1RA and cognition. In conclusion, the immune and inflammatory response is activated in schizophrenia patients with comorbid SUD. The increase in plasma IL-6 and IL-1RA seems to be an intrinsic factor of schizophrenia, which is not associated with the therapeutic effects of quetiapine.

KEYWORDS

Schizophrenia, Drug addiction, IL-6, IL-1RA, Quetiapine, clinical Symptoms, Cognition and Depression.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	ii
MOTS CLÉS.....	iii
ABSTRACT.....	iv
KEYWORDS.....	v
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES FIGURES.....	ix
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	x
REMERCIEMENTS.....	xii
CHAPITRE 1	1
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1.1. Introduction.....	1
1.2. Étiologie de la schizophrénie	3
1.3. Traitement de la schizophrénie	6
1.4. Relation entre la schizophrénie et la toxicomanie	15
1.5. Relations entre la schizophrénie et le système immunitaire	18
1.6. Relation entre la toxicomanie et le système immunitaire	24
1.7. Justification de l'étude	25
1.8. Hypothèses de recherche.....	26
1.9. Objectifs spécifiques	27
CHAPITRE 2	28
ARTICLE 1	28
CHAPITRE 3	73

ARTICLE 2.....	73
CHAPITRE 4	92
DISCUSSION GÉNÉRALE	92
4.1 Méta-analyse du dérèglement des cytokines inflammatoires chez les schizophrènes non toxicomanes.....	92
4.2 Cytokines inflammatoires chez les schizophrènes et toxicomanes.....	94
4.3 Conclusion et perspectives futures.....	101
CHAPITRE 5	104
RÉFÉRENCES.....	104

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

Tableau I: Marqueurs des réponses Th1/Th2 dans la schizophrénie (Schwarz et al. 2001a).....	22
--	----

CHAPITRE 2: ARTICLE 1

Table 1: Study characteristics.....	64
Table 2: Composite effect size estimates per cytokine.....	69
Table 3: Subanalyses of IL-2, sIL-2R and IL-6 in schizophrenia.....	70

CHAPITRE 3: ARTICLE 2

Table 1: Baseline plasma concentrations of IL-6 and IL-1RA in schizophrenia patients with comorbid SUD, relative to normal controls.....	89
Table 2: Changes of plasma IL-6 and IL-1RA in schizophrenia patients with comorbid SUD during treatment with quetiapine (n=24).....	90
Table 3: Relationship between plasma cytokine concentrations and variables of psychiatric symptoms or substance use disorder in schizophrenia patients with comorbid SUD at baseline (n=29).....	91

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

- Figure 1:** Illustrations schématiques des mécanismes hypothétiques sur le mode d'action des antipsychotiques atypiques (Horacek et al. 2006).....10
- Figure 2:** Rôles biologiques de l'interleukine-6 (Cavaillon. 1993).....20
- Figure 3:** Rôle de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (Dinarello. 2005).....21

CHAPITRE 2: ARTICLE 1

- Figure 1:** Forest plot of the effect size estimates of IL-6 in schizophrenia relative to Controls.....72
- Figure 2:** Forest plot of the effect size estimates of IL-1RA in schizophrenia relative to Controls.....73

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACTH	Adrenocorticotropic hormone
AVP	Arginine-Vasopressine
BDI	Beck Depression Inventory
CMV	Cytomégalovirus
COX-2	Cyclo-oxygénase-2
CRH	Corticotropin-releasing hormone
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 4 th edition
EEG	Électroencéphalographie
ELISA	Enzyme Linked Immuno-Absorbant Assay
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid
HPA	Axe hypothalamo-hypophysaire
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
INF- γ	Interféron- γ
IL-1 α	Interleukine-1 α
IL-1 β	Interleukine-1 β
IL-1RA	Antagoniste du Récepteur de l'Interleukine-1
IL-2	Interleukine-2
IL-4	Interleukine-4
IL-6	Interleukine-6

IL-6R	Récepteur de l'Interleukine-6
IL-8	Interleukine-8
IL-10	Interleukine-10
IL-12	Interleukine-12
IL-17	Interleukine-17
IL-23	Interleukine-23
LPS	Lipopolysaccharide
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
Récepteurs 5-HT	Récepteurs de la Sérotonine (ou Récepteurs Sérotonergiques)
sIL-2R	Récepteur Soluble de l'Interleukine-2
SNC	Système Nerveux Centrale
TGF- β 1	Transforming Growth Factor - β 1 (Facteur de croissance transformant- β 1)
TNF- α	Tumor necrosis Factor- α (Facteur de nécrose tumorale - α)
Th1	Cellules T helper 1
Th2	Cellules T helper 2
Th17	Cellules T helper 17

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier mon directeur de recherche Dr. Édouard Kouassi pour le soutien et l'encadrement qu'il m'a accordés tout au long de ma maîtrise. Je remercie mon co-directeur Dr. Emmanuel Stip pour ses conseils et suggestions dans l'avancement de mes travaux et la rédaction de ce mémoire.

J'adresse toute ma reconnaissance à : Ousmane Noël Diallo pour son assistance au début de mon projet de maîtrise, Stéphane Potvin pour son aide lors des différentes analyses statistiques, ainsi qu'aux autres membres du laboratoire (Marie-Claude Laplante, Marie-Ève Koué et Raouf Igué) pour leur encouragement et leur source de motivation.

Mes remerciements s'adressent aussi à mes parents pour tous leurs apports au succès de mes études.

Je termine par remercier mon époux Abdoulaye Baniré Diallo, mon frère Oumar Rafiou Bah, et mes amis pour tous leurs encouragements, leur patience et leurs soutiens qui m'ont permis de terminer ma maîtrise dans un délai raisonnable.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet, qu'ils trouvent ici mes remerciements les plus sincères.

CHAPITRE 1

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1. Introduction

La schizophrénie est une maladie psychiatrique qui touche environ 1,5% de la population mondiale (Meyer et Quenzer, 2005). Elle apparaît vers la fin de l'adolescence, entre 15-25 ans chez les hommes et 19-29 ans chez les femmes. Son taux d'incidence avec l'âge est plus élevé chez les femmes que chez les hommes (Howard et al., 1993). D'après l'agence de la santé publique du Canada, la schizophrénie affecte une personne sur cent de la population canadienne soit 300 milles cas au Canada (Bryan et al., 2002). Les hommes et les femmes sont affectés de la même manière par la maladie. Elle se manifeste par trois groupes de symptômes : 1) les symptômes positifs encore appelés symptômes psychotiques qui sont des manifestations anormales dans le fonctionnement mental. Ils se traduisent entre autres par des hallucinations auditives, des idées délirantes, des troubles de la pensée; 2) les symptômes négatifs qui traduisent la diminution de fonctions normales. Ils se caractérisent par l'apathie, le retrait social et l'anhédonie; et 3) les symptômes cognitifs qui se manifestent par des difficultés de concentration, des troubles de mémoire. La schizophrénie peut évoluer rapidement ou

lentement et parfois les symptômes peuvent rester longtemps imperceptibles. Cette maladie affecte beaucoup la vie quotidienne des personnes malades. Vue qu'elle survient au début de la vie adulte, période à laquelle on forge sa vie (trouver un bon emploi, fonder une famille, ...), elle affecte la vie sociale, le travail et même les études des personnes atteintes. Les schizophrènes perdent leur capacité de se concentrer ou de dormir (Poulin et al., 2003; Chouinard et al., 2004); leur rendement au travail et à l'école diminue considérablement. La plupart d'entre eux s'éloignent de leurs amis, ne se marient pas et ont des contacts sociaux limités. En conséquence, ils sont fortement surreprésentés dans les populations carcérales et des sans-abris.

La toxicomanie se traduit par un usage répété et excessif (abus) d'une ou plusieurs substances toxiques (analgésiques, psychotropes et psychostimulants) sans justification thérapeutique. Cet usage s'accompagne d'un désir incontrôlable de continuer à consommer le produit, accompagné d'accoutumance et de dépendance (Manuila et al., 1991). Selon le DSM-IV la dépendance se présente comme un mode d'utilisation inapproprié d'un produit (ou d'une substance) entraînant les signes physiques (syndrome de sevrage) et psychiques (manifestations psycho-somatiques) (Benyamina, 2005). La toxicomanie est associée à un faible recouvrement fonctionnel, à un comportement suicidaire et à la violence. Près de 40 à 60 % des schizophrènes tentent de se suicider, et environ 10 % meurent d'un suicide (Bryan et al., 2002). La schizophrénie impose un lourd fardeau économique aux malades, à leur famille et au système de soin de santé. D'après l'agence de la santé publique du Canada, en 1996 le coût direct total de la schizophrénie au Canada était estimé à 2,35 milliards de dollars, soit 0,3% du produit intérieur brut canadien. À l'échelle mondiale, près de 3 % du fardeau total des maladies humaines sont attribués à la schizophrénie (Bryan et al., 2002).

La schizophrénie est une maladie mentale grave. Malheureusement ses causes biologiques ne sont pas encore bien connues. Plusieurs travaux de recherche semblent l'attribuer à une anomalie fonctionnelle des neurotransmetteurs notamment la dopamine, la sérotonine et les endocannabinoïdes. Ce mauvais fonctionnement pourrait être la conséquence ou la cause d'anomalies cérébrales structurales. Certains groupes de recherche pensent qu'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux serait responsable du développement de cette anomalie. De plus, la schizophrénie est fréquemment associée à d'autres pathologies telles que la toxicomanie, les infections virales et les maladies auto-immunes, bien que les liens de causalité ne soient pas encore très claires. Dans les paragraphes qui suivent nous verrons les différentes hypothèses sur les causes de la schizophrénie, les traitements actuels disponibles ainsi que les relations qui existent entre la schizophrénie, la toxicomanie et les dérèglements du système immunitaire.

1.2. Étiologie de la schizophrénie

1.2.1. Hypothèse dopaminergique de la schizophrénie

L'hypothèse dopaminergique dans la schizophrénie implique une augmentation des fonctions de la dopamine. Cette hypothèse a été proposée il y a maintenant plus de trois décénies et elle reste encore dominante dans la pathophysiologie de la schizophrénie particulièrement dans la genèse des symptômes positifs. D'autres évidences supportant cette hypothèse viennent de la pharmacologie des neuroleptiques et des drogues psychostimulantes. Les neuroleptiques ont la capacité d'améliorer les symptômes psychotiques en bloquant la neurotransmission de la dopamine au niveau des

récepteurs D_2 (Dépatie et Lal, 2001). Des études ont montré qu'à des doses thérapeutiques, les neuroleptiques à l'exception de la clozapine et de la quétiapine occupent 60% à 80% des récepteurs D_2 (Kapur, 1998 ; Seeman et Tallerico, 1999). De plus, certaines drogues telles que l'amphétamine et la cocaïne augmentent la neurotransmission dopaminergique par des mécanismes présynaptiques qui induisent chez des sujets sains des psychoses semblables à la schizophrénie (Dépatie et Lal, 2001). D'autres investigations montrent qu'après une exposition à l'amphétamine, une augmentation de la libération de dopamine est plus importante chez les schizophrènes que chez les volontaires sains (Laruelle et Abi-Dargham, 1999). Les travaux de Glenthøj et collaborateurs (2006) montrent une corrélation positive entre l'activité des récepteurs dopaminergiques D_2/D_3 dans le cortex frontal et les symptômes psychotiques positifs.

1.2.2. Hypothèse environnementale

Des agents infectieux peuvent jouer un rôle dans l'étiopathologie de quelques cas de schizophrénie et activer la cascade des cytokines (Brown et al., 2001, Brown et Susser, 2002). Les cytokines sont considérées comme des hormones du système immunitaire. Ce sont des protéines qui sont impliquées dans la régulation des réponses immunologiques et inflammatoires dans les conditions physiologiques et pathologiques (Steinke et Borish, 2006). Les cytokines sont aussi d'importants médiateurs entre le système nerveux central et le système immunitaire, jouant ainsi un rôle dans les maladies psychiatriques (Kronfol et Remick, 2000 ; Raison et Miller, 2004). Elles regroupent les interleukines (IL), les interférons (IFN), les facteurs de nécrose tumorale (TNF), les facteurs de croissance transformants (TGF), les chemokines et les récepteurs solubles des cytokines. Elles sont produites en périphérie par les monocytes/macrophages, les

lymphocytes T et dans le cerveau par les astrocytes et la microglie (Kapsimalis et al., 2005), mais plusieurs autres types cellulaires, incluant des cellules non immunitaires tels que les adipocytes et les neurones sont capables de produire des cytokines.

Différents facteurs peuvent moduler le système immunitaire et contribuer à l'étiologie de la schizophrénie : les infections, les facteurs neuroendocrines, psychologiques et le stress physique. Les complications obstétriques incluant les infections prénatales (Brown, 2006) et la pré-éclampsie entraînent une élévation des taux de cytokines augmentant ainsi la vulnérabilité au dommage du cerveau en développement chez le fœtus ou le nouveau-né (Brown et al., 2004a; Thomas et al., 2001). Les travaux de Brown et collaborateurs (2001) ont montré que 20% des sujets dont les mères ont été exposées à la rubéole, étaient diagnostiqués schizophrènes à l'âge adulte. De même, l'exposition à l'influenza durant le premier trimestre de la grossesse augment de 7 fois (Brown et al., 2004b), et de 2 fois (Limousin et al., 2003) le risque d'apparition de schizophrénie chez le fœtus à l'âge adulte. L'augmentation des anticorps IgG maternels suite à l'infection par le toxoplasme *Gondii* durant la grossesse a été associée à 2,5 fois d'augmentation du risque de schizophrénie chez le fœtus à l'âge adulte (Brown et al., 2005). Leweke et collaborateurs (2004) ont fait un travail intéressant où ils montrent que les individus avec un récent début de schizophrénie non traités, ont des taux élevés d'anticorps IgG dirigés contre le cytomégalovirus et le toxoplasme *Gondii* dans le sérum et dans le liquide céphalo-rachidien. Par contre ces niveaux d'anticorps sont diminués chez les individus traités. Les travaux de Brown et collaborateurs (2004a) ont montré que durant le second et le troisième trimestres de la grossesse, les niveaux d'IL-8 maternels étaient plus élevés chez les mamans dont la progéniture a développé la

schizophrénie. L'IL-8 maternelle était significativement associée avec le risque de schizophrénie dans la descendance.

1.3. Traitement de la schizophrénie

Meyer et Quenzer (2005) ont fait une excellente revue de l'évolution historique du traitement de la schizophrénie et des principales caractéristiques des médicaments antipsychotiques disponibles aujourd'hui. Avant l'avenue des antipsychotiques ou neuroleptiques, les malades mentaux étaient gardés dans des hôpitaux psychiatriques où le traitement était limité à l'isolation. Les seules thérapies utilisées étaient l'administration d'électrochocs ou la chirurgie telle que la lobotomie préfrontale. Dans les années 1900 à 1956, aux États-Unis le nombre d'hospitalisations a considérablement augmenté car les patients étaient permanemment hospitalisés. Mais l'introduction des antipsychotiques a remarquablement réduit ce nombre d'hospitalisations. Ces neuroleptiques ont la capacité de réduire sélectivement les activités émotionnelles et psychomotrices. Jusqu'à nos jours deux grandes classes d'antipsychotiques ont été identifiées : les antipsychotiques de la première génération encore appelés les antipsychotiques traditionnels ou typiques et les antipsychotiques de la seconde génération ou atypiques. Des travaux récents montrant un rôle possible des infections virales dans l'étiologie de la schizophrénie, suggèrent que les traitements anti-viraux peuvent améliorer les symptômes de la schizophrénie.

1.3.1. Les antipsychotiques typiques et atypiques

Parmi les typiques on note principalement deux groupes : les phénothiazines (la chlorpromazine par exemple) et les butyrophénones (l'halopéridol par exemple). La

chlorpromazine est la première drogue de ce groupe à être utilisée dans le monde psychiatrique. Elle fut utilisée pour la première fois à cause de ses propriétés anesthésiques. Lorsqu'administrée à des patients schizophrènes, la chlorpromazine calme les patients excités et active ceux qui sont profondément isolés.

Parmi les atypiques, ce sont principalement la clozapine, la rispéridone, la quétiapine, l'aripiprazole, l'olanzapine et la ziprasidone. Ils ont la propriété de soulager les symptômes négatifs et cognitifs plus efficacement que les antipsychotiques traditionnels ou typiques et leur profil d'effets secondaires est différent.

1.3.2. Mode d'action des antipsychotiques

Les antipsychotiques antagonisent la transmission dopaminergique en bloquant les récepteurs de la dopamine (DA) ou en inhibant sa libération. Ils présentent une forte affinité particulière pour les autorécepteurs D_2 et les récepteurs post synaptiques D_2 . Les antipsychotiques classiques bloquent préférentiellement les récepteurs D_2 . L'halopéridol en se liant aux récepteurs D_2 améliore les symptômes positifs de la schizophrénie. En plus d'antagoniser les récepteurs D_2 , les antipsychotiques atypiques agissent sur d'autres types de récepteurs tels que les récepteurs sérotonergiques (récepteurs 5-HT) $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2c}$, $5-HT_6$, $5-HT_7$ (Horacek et al., 2006 ; Meltzer et al., 2003). Leur grande affinité pour les récepteurs $5-HT_{2A}$ justifie leur appellation "atypique". Concernant les récepteurs $5-HT_{2c}$, les antipsychotiques atypiques ont la même affinité que ceux traditionnels (Meltzer et al., 2003). La clozapine (clozaril) présente une forte affinité pour les récepteurs D_1 et D_2 , les récepteurs sérotonergiques ($5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2c}$, $5-HT_6$, $5-HT_7$; Meltzer et al., 2003) muscariniques et histaminiques. De plus, il a été démontré que les forts degrés de liaison de la clozapine aux récepteurs D_4 dans le

système mésolimbique et le cortex frontal peuvent rehausser l'effet thérapeutique en minimisant les symptômes moteurs nigro-striataux associés avec l'occupation de D₂. La clozapine est le meilleur antipsychotique atypique connu. Elle produit des améliorations chez 60% des patients non répondants aux neuroleptiques classiques. Des animaux testés précliniquement montrent qu'elle bloque l'hyperactivité induite par l'apomorphine (un agoniste D₂) sans produire de catalepsie sauf à forte dose. C'est le premier antipsychotique connu capable de réduire aussi bien les symptômes négatifs que l'anxiété et la tension (Meyer et Quenzer, 2005). Malheureusement à cause de ses multiples effets secondaires incluant l'agranulocytose, son utilisation est limitée.

Par ailleurs, la rispéridone (risperdal) est un autre atypique qui est couramment utilisé. En plus de bloquer les récepteurs D₂ dans les aires limbiques du cerveau, la rispéridone antagonise les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT₇, α_1 et α_2 adrénergiques et les récepteurs histaminiques H₁ (Meyer et Quenzer, 2005).

En dehors de ces deux atypiques, un troisième couramment utilisé à cause de ses effets bénéfiques est la quétiapine (séroquel). C'est un dérivé dibenzothiazépine qui présente une plus grande affinité pour les récepteurs de la sérotonine que les récepteurs D₂ dopaminergiques. Elle antagonise les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2c}, 5-HT₆ et 5-HT₇. La quétiapine présente une activité considérable pour les récepteurs histaminiques et α -adrénergiques. Cependant, en comparaison avec la clozapine, elle a une faible affinité pour les récepteurs muscariniques (indiquant un faible potentiel pour l'activité anticholinergique) et les récepteurs des benzodiazépines (Kasper et al., 2001). Des études ont montré que la quétiapine est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}. Il a été démontré qu'elle est efficace pour réduire les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie. Un groupe de patients traités avec la quétiapine a montré une

amélioration de la dépression (Beck Depression Inventory score, BDI) contrairement à celui traité avec l'halopéridol (Purdon et al., 2001). Concernant la cognition, quelques travaux incluant ceux de Purdon et collaborateurs (2001) ont démontré que la quétiapine avait significativement amélioré certaines fonctions cognitives notamment le raisonnement verbal.

Les récepteurs 5-HT_{2A} sont largement distribués dans le cerveau avec de fortes concentrations dans le cortex. Ils ont été localisés (de même que les récepteurs 5-HT_{1A}) dans les neurones corticaux et pyramidaux glutamatergiques de l'hippocampe et dans les interneurones GABAergiques, lesquels jouent un rôle dans la schizophrénie (Meltzer et al., 2003). Les récepteurs 5-HT_{2A} présents sur les interneurones GABA stimulent la libération de GABA d'où ils jouent un important rôle en régulant l'inhibition de l'activité neuronale (Abi-Saab et al., 1999). Cependant les récepteurs 5-HT_{2A} localisés sur les neurones pyramidaux peuvent aussi diminuer l'effet de GABA_A, réduisant ainsi l'inhibition due à GABA (Feng et al., 2001). L'antagonisme de 5-HT_{2A} et l'agonisme de 5-HT_{1A} semblent être les propriétés les plus importantes concernant le mode d'action des antipsychotiques atypiques sur les récepteurs sérotonergiques.

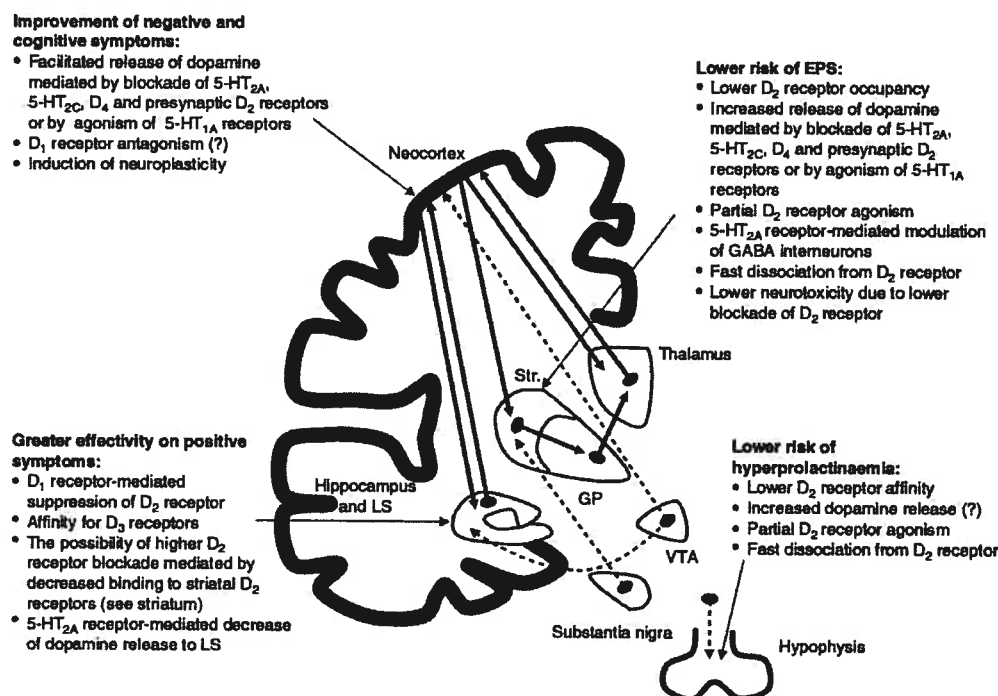


Figure 1 : Illustrations schématiques des mécanismes hypothétiques sur le mode d'action des antipsychotiques atypiques (Horacek et al., 2006).

1.3.3. Effets secondaires des antipsychotiques

La réponse clinique au traitement avec les antipsychotiques est associée à une augmentation initiale du métabolisme de la dopamine (concentrations élevées d'acide homovanillique) due à une augmentation de la libération du neurotransmetteur. Cette augmentation d'acide homovanillique diminue graduellement avec le traitement chronique. Les patients schizophrènes avec des symptômes négatifs ne montrent pas une augmentation initiale d'acide homovanillique. Le changement dans le métabolisme de la dopamine chez ces sujets peut être expliqué par l'action des neuroleptiques sur les autorécepteurs D₂ qui présentent les principaux effets secondaires suivants :

- **Le parkinsonisme** (l'un des plus sérieux effet secondaire)

- **La dyskinésie tardive**

Elle est caractérisée par les mouvements involontaires stéréotypés particulièrement au niveau du visage et de la mâchoire. Par exemple sucer et claquer la lèvre, le mouvement latéral de la mâchoire, le mouvement de la langue, etc. La dyskinésie tardive apparaît chez environ 10 à 20 % des patients traités avec les antipsychotiques. Son taux d'incidence augmente à 50 % chez les patients de 60 ans et à 70 % chez les patients gériatriques. Deux patients sur trois ayant reçu un traitement avec les antipsychotiques durant une période de 25 ans vont développer la dyskinésie tardive.

- **Les effets neuroendocriniens**

Le blocage des récepteurs dopaminergiques impliqués dans la régulation de la fonction de la glande pituitaire produit une variété d'effets neuroendocriniens. Ces effets incluent la gynécomastie, la diminution de la sexualité, l'absence de menstruation, l'augmentation de la libération de prolactine et l'inhibition de la libération de l'hormone de croissance. De plus, on observe un important gain de poids qui constitue un problème particulièrement pour les jeunes qui se préoccupent de leur image corporelle.

- **Le syndrome neuroleptique malin**

Il se caractérise par la fièvre, la rigidité, la conscience altérée et l'instabilité du système nerveux autonome (incluant des fluctuations de la pression sanguine et l'augmentation de la fréquence cardiaque). Ce syndrome est potentiellement mortel, mais son diagnostic rapide et une intervention immédiate réduisent significativement le risque de mortalité.

- **Modulation du réseau des cytokines et gain de poids**

Certaines études ont démontré que les antipsychotiques peuvent altérer les concentrations sériques de certaines cytokines. Les travaux des équipes de Cazzullo et al., 2002 ; Akiyama et al., 1999 ; Haack et al., 1999 ; Maes et al., 2000 ; Zhang et al., 2004 ont montré que l'IL-6, l'IL-1RA, l'IL-8, l'IL-10 et le sIL-2R sont augmentés dans le sérum des patients schizophrènes traités avec des neuroleptiques. L'étude de Zhang et collaborateurs (2004) montre que les taux d'IL-2 dans le sérum des schizophrènes diminuent après traitement avec l'halopéridol et la rispéridone comparativement à l'avant traitement ; par contre ils restent élevés par rapport aux contrôles. De plus le traitement avec la rispéridone entraîne une diminution de l'interféron- γ dans le sérum des patients schizophrènes (Cazzullo et al., 2002). Une étude in vitro sur les cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) des patients schizophrènes démontre qu'à des concentrations compatibles avec celles qui sont atteintes après administration in vivo, la clozapine (10^{-6} M et 10^{-8} M) et l'halopéridol (10^{-4} M, 10^{-6} M et 10^{-8} M) augmentent la production d'IL-1RA. Par contre, à des concentrations plus élevées, la clozapine (10^{-4} M) diminue la production d'IL-6, d'IL-10, d'IL-1RA et d'IFN- γ (Song et al., 2000).

Les antipsychotiques sont connus pour leur effet d'augmenter le poids chez les schizophrènes. Une étude épidémiologique menée par Koller et collaborateurs (2001) et les travaux de Koller EA et Doraiswamy (2002) ont montré que le traitement des patients avec la clozapine et l'olanzapine entraîne une cétoacidose due à un métabolisme anormal du glucose. D'autres études ont aussi associé le traitement avec la clozapine et l'olanzapine à un gain de poids corporel et à une augmentation des taux de leptines et de

triglycérides dans le sérum (Kivircik et al., 2003; Atmaca et al., 2003; Sporn et al., 2005). Parmi les antipsychotiques testés, la quétiapine et la rispéridone avaient un effet modéré et minimal respectivement sur le gain de poids corporel et l'augmentation des niveaux de leptines et de triglycérides dans le sérum, contrairement à la clozapine et l'olanzapine (Atmaca et al., 2003). L'augmentation du tissu adipeux résulte en un déséquilibre de la sécrétion des adipocytokines (Kabinoff et al., 2003). Plusieurs recherches ont montré une augmentation de la production des cytokines inflammatoires notamment l'interleukine-6 (IL-6) et l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1RA) chez les sujets obèses (Bastard et al., 2000 ; Mohamed-Ali et al., 1997 ; Meier et al., 2002). L'augmentation de ces cytokines s'explique par le fait que d'une part chez les sujets obèses, les taux élevés de leptines vont stimuler les monocytes/macrophages à produire de l'IL-1RA (Meier et al., 2002). D'autre part, les adipocytes sont capables de produire l'IL-6 ce qui va favoriser l'augmentation des taux biologiques de cette dernière (Mohamed-Ali et al., 1997).

Des travaux suggèrent que l'action des antipsychotiques atypiques sur les récepteurs sérotonergiques est responsable des changements dans l'alimentation suivis d'un gain de poids (Gentile, 2006). Des études récentes ont montré qu'il est possible de contrôler ce gain de poids. Ces études ont été faites chez des patients préalablement traités avec l'olanzapine conventionnelle avant d'être switcher à une nouvelle formulation à dissolution rapide (Zydis) durant une période de 4 mois. Les résultats ont montré 30 % de gain de poids versus 60% d'absence de prise de poids. Mais, les mécanismes impliqués ne sont pas encore bien connus. Les auteurs suggèrent que les récepteurs de la sérotonine (spécifiquement 5-HT_{2C}) y jouent un rôle (Stip et al., 2006).

- **Autres effets additionnels**

Comme mentionné ci-haut, les antipsychotiques particulièrement les atypiques ne bloquent pas uniquement les effets de la dopamine. Ils ont aussi des actions anticholinergiques et anti-adrénergiques. Ces interactions complexes produisent des effets sur le système nerveux autonome. Par exemple le blocage des synapses cholinergiques entraîne des effets tels que la bouche sèche, la vision brouillée, la constipation, la difficulté d'uriner et la diminution de la sécrétion et de la motilité gastrique. L'action anti-adrénergique des neuroleptiques entraîne une hypotension orthostatique qui conduit entre autres à des vertiges. Plusieurs des neuroleptiques produisent de la sédation.

1.3.4. Les traitements anti-viraux et anti-inflammatoires

De nombreuses études ont suggéré le rôle des infections virales dans l'étiologie de la schizophrénie (Brown, 2006). Ceci a emmené les chercheurs à vérifier si les traitements anti-viraux peuvent entraîner une amélioration des symptômes de la schizophrénie. Soixante cinq patients schizophrènes sous médications avec des antipsychotiques étaient traités avec le valaciclovir (valtrex) durant seize semaines. Ce médicament est connu pour ses propriétés suppressives de la réplication de l'ADN de plusieurs membres de la famille du virus de l'herpes incluant le cytomégalovirus (Dickerson et al., 2003). Il en résulte que vingt cinq patients qui sont séropositifs au cytomégalovirus (CMV) ont montré une amélioration des symptômes psychiatriques. Par contre les auteurs n'ont pas notés une amélioration des symptômes chez les patients schizophrènes séropositifs à d'autres virus (Dickerson et al., 2003).

L'infection au CMV entraîne une augmentation de l'expression de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), une enzyme importante dans la synthèse de plusieurs médiateurs

inflammatoires lipidiques de la famille des prostanoïdes, telles que les prostaglandines. De plus, en inhibant COX-2, la réplication de CMV est bloquée (Zhu et al., 2002), ce qui suggère que l'efficacité des anti-viraux dans la schizophrénie repose au moins en partie sur l'inhibition de l'inflammation. Une étude plus directe utilisant la célécoxib (célébrex), un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygenase-2 (COX-2), a montré une amélioration des symptômes psychiatriques des schizophrènes ayant reçu conjointement la rispéridone et le célécoxib (Mueller et al., 2002).

1.4. Relation entre la schizophrénie et la toxicomanie

La toxicomanie est une comorbidité fréquente de la schizophrénie, environ 50 % des schizophrènes sont toxicomanes (Regier et al., 1990). La toxicomanie constitue en elle seule une maladie mentale. Des études épidémiologiques ont révélé une prévalence d'environ 47% d'abus de plusieurs substances parmi les patients schizophrènes comparativement à 16,7% dans la population générale (Compton et al., 2004a). Parmi les drogues d'abus, l'alcool, puis le cannabis sont les substances les plus consommées chez les schizophrènes (Hambrecht et Hafner, 2000; Compton et al., 2004a). L'alcool agit sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et GABA (acide γ -aminobutyrique) fortement exprimés dans le cortex cérébral et l'hippocampe (Meyer et Quenzer, 2005). Le cannabis quant à lui, présente une forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes CB1 exprimés dans le cerveau et CB2 en périphérie (Sigiura et al., 2002).

Environ 37% des patients admis à la suite d'un premier épisode de schizophrénie au Canada répondent aux critères d'abus de substances et 14% sont dépendants au cannabis (Addington et Addington, 2001). Entre 1992 et 1996, l'utilisation de cannabis a doublé chez les jeunes de 13 ans (Monshouwer et al., 2005). Une méta-analyse faite par

l'équipe de Henquet et collaborateurs (2005) montre que la consommation du cannabis est associée à une augmentation du risque de schizophrénie. L'étude de Veen et collaborateurs (2004) a montré que chez des consommateurs de cannabis, les problèmes de comportement social apparaissent vers 18 ans suivis du premier épisode psychotique (vers 22 ans) et des premiers symptômes négatifs de la schizophrénie (vers 23 ans).

De plus une étude faite en Allemagne démontre que parmi 232 patients avec un premier épisode de schizophrénie, 13% avaient une histoire d'abus de cannabis, soit un pourcentage deux fois plus élevé que chez les sujets contrôles (Hambrecht et Hafner, 2000). Dans cette même étude, les auteurs ont identifié trois groupes de patients schizophrènes toxicomanes. Le premier groupe correspond aux patients schizophrènes qui sont dépendants au cannabis avant le début des symptômes. Le second groupe concerne les patients schizophrènes qui sont dépendants au cannabis simultanément avec le début des symptômes. Le troisième regroupe les schizophrènes qui abusent le cannabis après le début des symptômes. Les auteurs suggèrent que dans le premier groupe, l'influence de la drogue permet de réduire le seuil de vulnérabilité des symptômes face au stress. Dans le second groupe la drogue peut constituer un facteur de stress précipitant le début des psychoses parmi ceux qui sont déjà vulnérables à la maladie. Enfin pour le troisième groupe, les auteurs suggèrent que l'abus de cannabis représente un effort d'auto-médication contre les symptômes de la schizophrénie (telle que l'anhédonie) ou les effets secondaires des traitements neuroleptiques (Hambrecht et Hafner, 2000).

L'abus de substances dans la schizophrénie a été associée avec : l'âge, le début de la maladie, les symptômes les plus sévères, les plus grands taux de rechute et d'hospitalisation, et une faible qualité de vie (Compton et al., 2004a). Les études de

Compton et collaborateurs (2004b) ont montré que les patients schizophrènes avec une dépendance au cannabis avaient des symptômes positifs et négatifs faibles comparativement aux patients non dépendants. L'explication potentielle sur les taux élevés de comorbidité chez les schizophrènes est que l'abus de drogues représente une auto-médication de l'anxiété, de la dépression et des symptômes négatifs. De nombreux groupes de recherches ont rapporté une similarité pathophysiologique entre la schizophrénie et la toxicomanie suggérant ainsi un mécanisme qui leur est commun. La consommation chronique d'alcool résulte à des hallucinations qui sont semblables aux hallucinations auditives et aux désillusions observées dans la schizophrénie. Le développement d'hallucinations chez les alcooliques chroniques a été relié à une hyperactivité dopaminergique, une dysfonction qui est aussi décrite dans la schizophrénie (Soyka, 2000). Le troisième type de drogues qui est fréquemment consommé par les schizophrènes est la cocaïne. Elle inhibe la récapture de la dopamine en se liant à son transporteur, augmentant le signal dopaminergique au niveau du système nerveux central. De plus, la cocaïne augmente la neurotransmission de la sérotonine et de l'adrénaline en bloquant leur récapture (Meyer et quenzer, 2005).

Le lien possible entre l'abus de substances et la schizophrénie est l'action des drogues sur la neurotransmission dopaminergique dans le système nerveux central. À cet effet, des travaux de recherche utilisent les hallucinations alcooliques comme un modèle de schizophrénie chez l'homme, suggérant ainsi que l'abus de substances et les symptômes de la schizophrénie peuvent être simultanément traités (Soyka, 2000).

Toutefois, il y a une grande controverse dans la littérature concernant l'hypothèse d'auto-médication chez les schizophrènes et toxicomanes (Potvin et al., 2003). Certaines études soutiennent l'hypothèse que la consommation des drogues notamment l'alcool

aggrave les délires et surtout les hallucinations des schizophrènes (Pristach et Smith, 1996 ; Osher et al., 1994). En ce qui concerne le cannabis, le lien est plus complexe. Baigent et collaborateurs (1995) pensent que la consommation de cannabis augmente la vulnérabilité des schizophrènes et amplifie leurs symptômes positifs. Quelques études suggèrent que les psychostimulants diminuent l'anhédonie chez les schizophrènes (Serper et al., 1999 ; Gut-Fayand et al., 2001). Les travaux de Salyers et Mueser, (2001) montrent que les schizophrènes et toxicomanes ont un bon contact social. Par contre ils présentent plus de problèmes familiaux. Les niveaux de consommation de drogues étaient plus élevés chez les jeunes patients (Salyers et Mueser, 2001). Certaines études suggèrent que la consommation de drogues permet aux schizophrènes de soulager leur stress psychosocial ou leurs états anxio-dépressifs (Addington et Duchak, 1997). Par contre d'autres recherches ont montré qu'il y a une corrélation positive entre la dépression et la consommation d'alcool (Strakowski et al., 1994). À la lumière de tous ces travaux, des études supplémentaires permettront de comprendre ou de mieux caractériser l'effet réel de la consommation de drogues chez les schizophrènes.

1.5. Relations entre la schizophrénie et le système immunitaire

1.5.1. Schizophrénie et auto-immunité

Plusieurs travaux ont associé la schizophrénie à l'auto-immunité. Lors des infections virales, certains virus présentent des antigènes qui ressemblent aux protéines du cerveau. Par conséquent l'organisme produit des anticorps contre ces protéines (Eaton et al., 2006). Une étude récente faite au Danemark montre une forte prévalence

de neuf maladies auto-immunes (la thyrotoxicose, l'anémie hémolytique acquise, la malabsorption intestinale, la cystite intestinale, le syndrome de Sjögren's, l'hépatite chronique active, la pelade, la myosite et la polymyalgie rhumatismale) chez les patients schizophrènes. Les cinq premières maladies autoimmunes sont aussi rencontrées chez les parents des schizophrènes (Eaton et al., 2006).

1.5.2. Perturbation du réseau des cytokines inflammatoires

Plusieurs investigateurs ont suggéré une perturbation du système immunitaire dans la schizophrénie, qui se traduit par une activation du système de la réponse inflammatoire au cours de la maladie (Akiyama, 1999 ; Zhang et al., 2002 ; Maes et al. 2000). Haack et collaborateurs (1999) ont démontré que les taux élevés d'IL-6 et d'IL-1RA sont significativement affectés par l'âge, l'indice de masse corporelle, le sexe des patients schizophrènes ainsi que par leur habitude de fumer la cigarette, la présence récente d'une maladie infectieuse ou la médication avec des antipsychotiques. De plus les travaux de Akiyama (1999) ont montré qu'il y avait une corrélation entre les taux élevés d'IL-6 dans le sérum des patients schizophrènes et la durée de la maladie.

1.5.2.1.L'interleukine-6 (IL-6)

C'est une cytokine pro-inflammatoire sécrétée en majeure partie par les monocytes/macrophages sous l'effet de stimuli inflammatoires telles que les bactéries ou bien sous l'action d'autres cytokines inflammatoires (par exemple l'IL-1 β). Son récepteur fonctionnel est un complexe de deux glycoprotéines transmembranaires, l'une de 80 KDa (IL-6R) qui lie l'IL-6 et l'autre de 130 KDa (gp 130) qui sert de molécule de transduction du signal (Yawata et al., 1993). De nombreuses cellules répondent à l'IL-6.

Elle agit sur la prolifération des cellules B et stimule la sécrétion d'anticorps. Dans le système nerveux central (SNC), l'IL-6 favorise la survie neuronale, la différenciation des neurones ; elle agit sur les cellules gliales et régule la fièvre (Schwarz et al., 2001a). L'administration périphérique d'IL-6 induit une augmentation du turnover de la dopamine et de la sérotonine dans l'hippocampe et le cortex frontal des rongeurs sans influencer le métabolisme de la noradrénaline. Dans le cerveau elle est produite non seulement par les cellules gliales mais aussi par les neurones. Ce qui fait d'elle un grand intérêt de recherche dans la schizophrénie en déterminant ses fonctions immunologiques et neurochimiques (Schwarz et al. 2001a). L'IL-6 joue plusieurs fonctions biologiques importantes dont entre autres, la stimulation de l'hématopoïèse, la différenciation neuronale, l'activation des protéines de la phase aiguë, la prolifération des lymphocytes T, la différenciation des lymphocytes B (Figure 2, Cavaillon 1993).

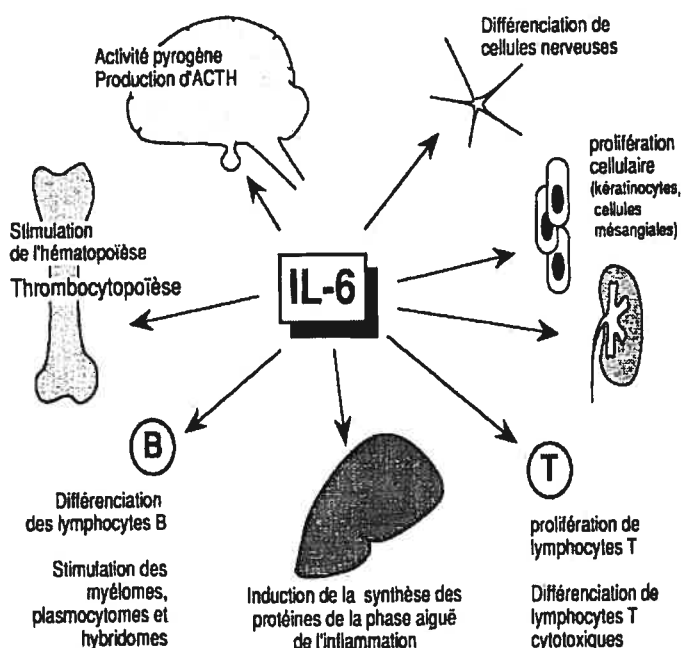


Figure 2 : Les principales fonctions de l'interleukine-6 (Cavaillon. 1993).

1.5.2.2. L'antagoniste du récepteur d'interleukine-1 (IL-1RA)

L'IL-1RA est une cytokine anti-inflammatoire. Elle est produite principalement par les monocytes et macrophages en réponse à l'inflammation. La figure 3 ci-dessous montre que l'interleukine-1 β (IL-1 β , soluble dans le milieu biologique) stimule la production d'IL-6 par les cellules endothéliales. L'IL-1RA en se liant au récepteur d'IL-1 inhibe l'action d'IL-1 β . De même elle inhibe l'action de l'interleukine-1 α (IL-1 α , exprimée à la surface des cellules) (Dinarello, 2005).

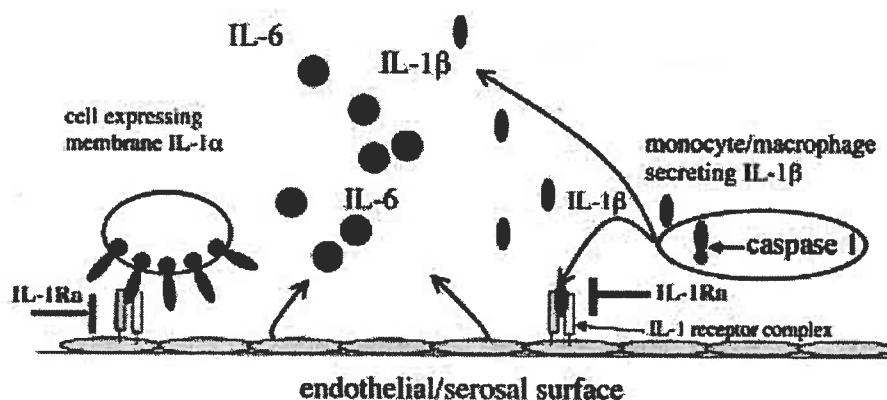


Figure 3 : Le rôle de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (Dinarello, 2005).

1.5.3. Déséquilibre Th1/Th2

D'autres groupes de recherches ont plutôt associé la schizophrénie à un déséquilibre du réseau des cytokines Th1/Th2 (Tableau I). Les Th1 nécessitent l'IL-12 pour leur différenciation et sont responsables de l'immunité cellulaire. Ils produisent principalement l'IFN- γ . Par contre les Th2 impliquées dans la réponse humorale, produisent principalement l'IL-4 lequel est nécessaire pour leur différenciation.

Tableau I : Marqueurs des réponses Th1/Th2 dans la schizophrénie (Schwarz et al. 2001a)

Site of cytokine expression	Th1	Th2
<i>in vitro</i> production	IFN- γ ↓↓ IL-2↓↓	IL-10↑ IL-3↑
Peripheral levels	IFN- γ ↔ IL-2↔ sIL-2R↑↑	IgE↑↑ Antibodies against several antigens↑↑ IL-6↑↑
CSF levels	IL-2↓↑	After remission: IL-6↓↓ IgG↑ IL-4↑ TGF- β 1↔ TGF- β 2↔
Hypothesis	A Th2-shift in schizophrenia with predominant negative symptoms and treatment resistance?	

Note. Symbols used include the following: (↑↑ or ↓↓) repeated consistent data for elevation or decrease, respectively; (↑ or ↓) less consistent data; (↔) no changes; (↓↑) controversial results.

Plusieurs études immunologiques ont rapporté une prédominance de la réponse Th2 chez les patients schizophrènes. Elles montrent des quantités élevées d'anticorps IgG dans le liquide céphalo-rachidien des patients schizophrènes avec une prédominance des symptômes négatifs (Schwarz et al., 2001a). Ces anticorps étaient dirigés contre les tissus du cerveau (Schwarz et al., 2001b). D'autres études ont décrit des niveaux élevés d'anticorps dirigés contre des antigènes non spécifiques telles que les protéines de choc thermique. De même, des taux élevés d'IgE ont été trouvés dans le sérum des patients schizophrènes (Schwarz et al., 2001a ; 2001b). D'autres observations ont décrit une relation entre les variables chimiques et la production élevée d'anticorps.

Des niveaux élevés de cytokines Th2 telle que l'IL-4 ont été trouvés dans le liquide céphalo-rachidien de jeunes patients schizophrènes. Concernant la réponse immune Th1 quelques travaux ont décrit une réduction des taux d'IFN- γ et d'IL-2 dans

la schizophrénie aiguë indiquant ainsi une activité réduite des fonctions immunes cellulaires (Schwarz et al., 2001b). Une étude in vitro montre une augmentation de la sécrétion d'IFN- γ et d'IL-4 par les PBMC des patients schizophrènes (Avgustin et al., 2005). Le ratio IFN- γ / IL-4 montre un déséquilibre vers la réponse immune Th2 chez les patients schizophrènes comparativement aux volontaires sains (Avgustin et al., 2005).

En somme, certains travaux montrent une activation de la réponse inflammatoire marquée par une augmentation des cytokines inflammatoires (IL-6 et IL-1RA). D'autres montrent une augmentation de l'immunité Th2 marquée par la surproduction d'anticorps IgE et IgG et des cytokines favorisant la réponse humorale telle que l'IL-4. Cependant, tous les travaux ne confirment pas la prédominance Th2 au détriment de Th1 dans la schizophrénie, et certains montrent même la tendance inverse (Akiyama et al., 1999 ; Arolt et al., 2000 ; Ebrinc et al., 2002 ; Kaminska et al., 2001 ; Maes et al., 1994 ; Muller et al., 2000). De plus, les critères de classification du réseau des cytokines évoluent (Tato et O'shea, 2006), et on doit tenir compte des développements récents pour bien caractériser le dérèglement des cytokines dans la schizophrénie. En particulier, les cytokines IL-6 (pro-inflammatoire) et IL-1RA (anti-inflammatoire) qui sont altérées chez les schizophrènes, ne sont plus considérées comme des prototypes de cytokines Th2.

1.6. Relation entre la toxicomanie et le système immunitaire

Tout comme il a été observé chez les schizophrènes, les toxicomanes montrent une altération des paramètres immuns, bien qu'on dispose encore de peu d'informations à ce sujet. Le groupe de Gonzalez-Quintela et collaborateurs (1999; 2000) et celui de Nicolaou et al (2004) ont trouvé des concentrations élevées d'IL-6 chez les patients alcooliques chroniques. De même, les travaux de Latvala et al (2005) ont démontré que les concentrations d'IL-6 sont augmentées chez les alcooliques et qu'il y a une corrélation significative entre la consommation d'alcool et les niveaux d'IL-6. Contrairement à l'alcool, la cocaïne et le cannabis (marijuana) diminuent la production d'IL-6. En effet, les études de Halpern et collaborateurs (2003) ont montré que la production d'IL-6 était remarquablement diminuée dans le sérum des cocaïnomanes. On sait que la cocaïne stimule l'axe hypothalamo-adréno-pituitaire. Donc, la suppression de la production d'IL-6 pourrait être une conséquence de la libération des corticostéroïdes. Lorsque les macrophages alvéolaires de cocaïnomanes ou de fumeurs de marijuana sont stimulés *in vitro* avec le lipopolysaccharide bactérien (LPS), ils produisent moins d'IL-6 que les macrophages alvéolaires des contrôles normaux (Baldwin et al. 1997). Au total, toutes les substances d'abus n'ont pas les mêmes effets sur les cytokines inflammatoires. Parmi celles qui sont fréquemment consommées par les schizophrènes, l'alcool stimule, alors que la cocaïne et le cannabis diminuent la production d'IL-6. On ignore encore l'effet net de la schizophrénie et de la toxicomanie sur les cytokines inflammatoires, et il est logique de penser que cet effet peut dépendre du type de substance d'abus.

1.7. Justification de l'étude

- **Pertinence de la méta-analyse des cytokines dans la schizophrénie**

La schizophrénie a été associée à plusieurs hypothèses incluant les infections virales et le réseau des cytokines. Par contre les résultats des études sur les cytokines sont souvent contradictoires. Certaines études soutiennent un déséquilibre Th1/Th2 avec une prédominance de la réponse Th2. D'autres pointent plutôt sur une augmentation des cytokines pro- et anti-inflammatoires. Afin d'obtenir une conclusion plus claire sur le réseau des cytokines dans la schizophrénie, notre équipe a décidé de réaliser une méta-analyse sur onze cytokines inflammatoires les plus couramment étudiées dans cette pathologie.

Une méta-analyse consiste à rassembler les données issues d'études comparables et à les réanalyser au moyen d'outils statistiques adéquats. Elle regroupe les études pertinentes qui essaient de répondre à une question précise de manière critique et quantitative (D'Agostino et Weintraub, 1995). Elle permet de réunir un nombre important de patients et d'événements et d'arriver à des conclusions plus solides que ne le permettraient les études individuelles. Elle tient compte des résultats de l'analyse combinée, mais aussi de l'hétérogénéité des résultats des études individuelles. Elle a plus de poids si la tendance des essais individuels va dans le même sens que dans des directions opposées. Par contre elle n'est applicable que si différentes études utilisent des stratégies identiques et fournissent des données quantitatives semblables, ce qui est rarement le cas puisque deux essais ne sont jamais comparables en tous points, même lorsqu'ils répondent à la même question de départ. La variabilité entre les études se situe aussi bien au niveau de leur qualité et de la théorie qui supporte les hypothèses

formulées, qu'au niveau de la conception des expériences et des méthodes statistiques qui permettent d'interpréter les résultats (D'Agostino et Weintraub, 1995; DerSimonian et Laird N, 1986; Bland et al., 1995).

- **Pertinence de l'étude du dérèglement des cytokines chez les schizophrènes toxicomanes**

La schizophrénie présente une comorbidité fréquente avec la toxicomanie où environ 50% des schizophrènes sont toxicomanes (Regier et al., 1990). Des études suggèrent que la consommation de drogues chez les schizophrènes permet de soulager leurs états anxio-dépressifs (Addington et Duchak, 1997). De plus, de nombreux travaux ont rapporté une altération des cytokines inflammatoires chez les toxicomanes (Gonzalez-Quintela et al., 1999, 2000 ; Nicolaou et al., 2004 ; Latvala et al., 2005 ; Halpern et al., 2003). Sachant que la plupart des études sur les cytokines inflammatoires portent sur les schizophrènes sans histoire de toxicomanie, notre équipe a voulu savoir ce qu'il en est chez les patients qui ont le double diagnostic de schizophrénie et de toxicomanie. À partir de la méta-analyse (article 1), il sera possible de choisir des marqueurs appropriés du dérèglement des cytokines inflammatoires pour les étudier chez les schizophrènes toxicomanes (article 2).

1.8. Hypothèses de recherche

La schizophrénie et la toxicomanie semblent avoir des mécanismes pathophysiologiques communs parmi lesquels le dérèglement des cytokines inflammatoires joue un rôle important. Cependant, la littérature scientifique disponible

dans ce domaine est contradictoire, et les données expérimentales sont hétérogènes. Par conséquent, une méta-analyse permettra de vérifier l'hypothèse du dérèglement des cytokines inflammatoires et d'identifier les sources d'hétérogénéité des études publiées. À partir de la méta-analyse (permettant de réunir un nombre important de patients et d'événements afin d'arriver à des conclusions plus solides), il sera possible de choisir des marqueurs appropriés du dérèglement des cytokines inflammatoires pour les étudier chez une population de patients qui ont un double diagnostic de schizophrénie et de toxicomanie.

1.9. Objectifs spécifiques

- 1) Faire une méta-analyse du dérèglement des cytokines inflammatoires chez les patients schizophrènes.
- 2) Mesurer les concentrations plasmatiques des cytokines inflammatoires chez les schizophrènes et toxicomanes avant, pendant et après traitement avec un antipsychotique atypique, la quétiapine.
- 3) Faire des études de corrélations entre les taux de cytokines et les variables cliniques.

CHAPITRE 2

ARTICLE 1

Contribution de l'étudiant

J'ai contribué à la rédaction de cet article en apportant des suggestions sur son contenu.

J'ai aussi contribué à la récolte de la revue de littérature.

**Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia:
a systematic quantitative review**

S Potvin¹, E Stip¹, AA Sepehry¹, A Gendron², R Bah³ and E Kouassi³

¹Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Montreal, Fernand-Seguin Research Center, Louis-H Lafontaine Hospital, Montreal, QC, Canada;

²AstraZeneca Pharmaceuticals, Mississauga, ON, Canada and ³Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Montreal, Guy-Bernier Research Center, Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montreal, QC, Canada

Corresponding author

Edouard Kouassi, Ph.D.; Guy-Bernier Research Center, Maisonneuve-Rosemont Hospital; 5415 Assomption boulevard, Montreal, Quebec, Canada; H1T 2M4; Tel: (514) 252-3400 ext. 3347; Fax: (514) 252-3569; Email: [REDACTED]

Running title

Meta-analysis of cytokines in schizophrenia

Keywords: Schizophrenia; inflammatory cytokines; chemokines; autoimmunity; meta-analysis

Abstract

Cytokines play an important role in infection and inflammation, and are crucial mediators of the cross-talk between the brain and the immune system. Schizophrenia would be associated with an imbalance in inflammatory cytokines, leading to a decrease in Th1 and an increase in Th2 cytokine secretion. However, data published so far have been inconsistent. The primary objective of the present meta-analysis was to verify if the cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia is substantiated by evidence. Another objective was to determine heterogeneity sources in the published studies. Cross-sectional studies were included if they assessed *in vivo* plasma or serum cytokine concentrations and/or *in vitro* secretion of cytokines by peripheral blood leukocytes from schizophrenia patients and healthy volunteers. Data from 62 studies involving a total sample size of 2298 schizophrenia patients and 1858 healthy volunteers remained for analysis. Eleven cytokines, soluble cytokine receptors or natural cytokine antagonists were assessed, including the prototypic Th1 and Th2 cytokines gamma interferon (IFN- γ) and interleukin 4 (IL-4), respectively, as well as IL-2, soluble IL-2 receptor (sIL-2R), IL-1 β , IL-1 receptor antagonist (IL-1RA), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), IL-6, soluble IL-6 receptor (sIL-6R), IL-10, and the chemokine IL-8. The results show that an increase occurs in IL-1RA, sIL-2R, IL-6, and IL-8 levels and a decrease in IL-2 levels in schizophrenia. No significant effect sizes were obtained for IFN- γ , IL-4, IL-1 β , TNF- α , sIL-6R and IL-10. Three factors were responsible for the study heterogeneity, including experimental condition, antipsychotic medication, and ethnicity based on study location. These findings provide the first evidence of immune activation and establishment of an inflammatory syndrome in schizophrenia, which refutes the current hypothesis of a Th2

slant. Caveats are presented to data interpretation, including the role of stress in schizophrenia relapses, and the effect of weight gain that develops in schizophrenia.

Introduction

Among numerous etiological explanations of schizophrenia, several hypotheses concerning immune-related disorders such as infections and autoimmune inflammatory diseases have been proposed.^{1, 2} One of the approaches to investigate this literature is to examine evidence based on studies measuring cytokines. Considered as the hormones of the immune system, cytokines include a large and expanding number of proteins well-defined at the molecular level, which are involved in regulation of immunologic and inflammatory responses in physiologic and pathologic conditions.³ Cytokines are also important mediators of the cross-talk between the central nervous system (CNS) and the immune system, which may have implications for clinical psychiatry.^{4, 5} Examples of cytokines include interleukins (IL), interferons (IFN), tumor necrosis factors (TNF), transforming growth factors (TGF), and chemokines, the latter being a subgroup of small molecular weight cytokines with predominant chemoattractant properties for inflammatory cells. These molecules are synthesized and secreted by a variety of cell types, including not only immune cells such as T lymphocytes, natural killer (NK) cells, dendritic cells, polymorphonuclear leukocytes, monocytes/macrophages, and microglia, but also non-immune cells, such as fibroblasts, endothelial cells, adipocytes, and neurons. Cytokines are key players in the coordinate responses of cells of the innate immune system (e.g. polymorphonuclear leukocytes, monocyte/macrophages, and NK cells), and those of the adaptive immune system (e.g. T and B lymphocytes). Most cytokines exert pleiotropic and overlapping effects through interaction with specific receptors expressed on different target cells. Cytokine receptors also exist in soluble forms, such as the soluble IL-2 receptor (sIL-2R) which is shedded from the membrane surface of activated immune cells and can inhibit the biological activity of IL-2, an

important T-cell growth factor, by preventing its binding to membrane-anchored receptors. Therefore, sIL-2R is viewed as a marker of immune activation. In contrast, binding of soluble IL-6 receptor (sIL-6R) to IL-6 forms a complex that enhances the biological activity of IL-6. Cytokine actions can be inhibited also by naturally occurring cytokine receptor antagonists, such as the IL-1 receptor antagonist (IL-RA) which competes with the physiologic ligand for binding to membrane IL-1 receptors. IL-1RA is produced in response to several inflammatory stimuli, including IL-1 β and IL-6, and is elevated in a variety of infections and inflammatory diseases.⁶ The cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ , and the chemokine IL-8 are considered pro-inflammatory, in the sense that they augment the immune response to infection and inflammation by promoting leukocyte recruitment to inflammatory sites and/or by activating inflammatory cells. IL-1RA, IL-4, and IL-10 are anti-inflammatory or immunosuppressive cytokines which contribute to dampen the immune and inflammatory response.

The cytokine production profile of CD4⁺ T helper (Th) lymphocytes allowed the identification of at least two distinct subsets: Th1 and Th2.⁷ Th1 cells produce IFN- γ , a potent activator of cell-mediated immunity, and Th2 cells produce IL-4, IL-5, and IL-13, potent inducers of B-cell immunoglobulin (Ig) isotype switching to IgE, and activators of eosinophil recruitment.^{7,8} The cytokine environment produced by dendritic cells and other cell sources during inflammatory responses is essential in driving the differentiation of naive CD4⁺ T cells into Th1 or Th2 lineages. IL-12 produced by antigen-presenting cells (e.g. dendritic cells and macrophages) acts via the transcription factors Stat4 and T-bet to promote the development of Th1 cells, whereas IL-4 produced by activated T cells and cells of the innate immune system acts via Stat6 and GATA3 to drive the differentiation of Th2 cells. IFN- γ -producing Th1 cells are responsible for

eradication of intracellular pathogens (e.g. intracellular bacteria, viruses and some protozoa), while IL-4-producing Th2 cells enhance elimination of extracellular organisms (e.g. helminths), and are involved in allergy responses and asthma. Autoimmune inflammatory diseases (e.g. rheumatoid arthritis, type 1 diabetes, and multiple sclerosis) do not fit very well into the Th1/Th2 paradigm, and recent work indicates that two other T cell subsets may play a role in these cases, namely IL-17-producing T cells (Th17) that induce autoimmunity, and Foxp3⁺ regulatory T cells (Treg) that inhibit autoimmune tissue injury. The development of Th17 cells is induced by TGF- β 1 in the presence of IL-6, and their expansion depends on IL-23. TGF- β 1 also promotes the development of Treg cells, by inducing the transcription factor Foxp3, an outcome that is inhibited in the presence of IL-6.⁸⁻¹¹

Schizophrenia may be associated with an imbalance in Th1/Th2 cytokines, with a shift towards the Th2 system.¹²⁻¹⁵ According to this immunologic hypothesis, schizophrenia would be associated with an underactive Th1 system and an overactive Th2 system. Empirical evidence in support of the Th1/Th2 imbalance has been inconsistent. To date, the most frequently studied cytokines in schizophrenia have been IL-2 and IL-6. Although there is evidence of decreased IL-2 levels in schizophrenia,^{16,17} relative to healthy volunteers, some studies do not confirm this trend,¹⁸ while other studies actually show the reverse relationship.¹⁹ As for the predicted increase in IL-6 levels in schizophrenia, results reported so far have been more consistent, but not all groups have replicated this observation.²⁰⁻²² As for other cytokines, the lack of consistency of results has been noticed by many authors.^{4,13,23} Apart from inconsistency of results, another drawback in the field has been the discovery of the impact of antipsychotic drugs on immune parameters,^{24,25} which has fed scepticism about the

conceptualization of schizophrenia as an autoimmune disorder. Hinze-Selch and Pollmächer²⁶ performed an extensive review of the data on *in vitro* cytokine secretion in patients with schizophrenia, but found out the available literature as published by March 2001 was plagued with considerable heterogeneity, not amenable to meta-analytic treatment. Since then, numerous cross-sectional studies have been published on the topic, making the meta-analysis more likely feasible. The current meta-analysis was conducted primarily to verify if the cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia is substantiated by evidence. Secondary objectives include verification of the Th2 shift hypothesis, and identification of heterogeneity sources in the prevailing literature.

Methods

Data Sources

A search of computerised literature databases (PubMed and EMBASE) was conducted, using the following keywords: “schizophrenia”, “cytokine”, “interleukin”, “interferon” and “tumor necrosis factor”. Studies were also identified by cross-referencing of included studies. A consensus has been reached between authors on the studies retained or discarded, based on the following inclusion and exclusion criteria.

Study Selection

Inclusion criteria were: 1) patients with a schizophrenia spectrum disorder: schizophrenia, schizoaffective disorder and schizophreniform disorder; 2) cross-sectional studies comprising a control group of healthy volunteers; 3) studies assessing circulating cytokine levels using plasma or serum samples (*in vivo* studies), or *in vitro* cytokine secretion by peripheral blood leukocytes stimulated or not by mitogens (*in vitro* studies); 4) studies assessing one or more of the prototypic Th1 and/or Th2 cytokines, soluble cytokine receptors, endogenous cytokine antagonists, and other inflammatory cytokines or chemokines; 5) studies in English language published before 52nd week of 2005.

Exclusion criteria were: i) studies assessing cytokine genes; ii) studies assessing immune markers other than cytokines (e.g. immunoglobulins); iii) prospective studies (mostly pharmacologic studies) with no control group.

Data extraction and quantitative data synthesis

Two reviewers independently extracted data; disagreements were resolved by discussion. Using Comprehensive Meta-Analysis,²⁷ effect size estimates of the differences in cytokine levels between schizophrenia patients and healthy volunteers were calculated. Effect size estimates were calculated from means and standard deviation or t-test (For two studies, effect sizes were derived from Dunn t-tests). In the case of studies using analyses of variance (ANOVA), the effect size estimate was calculated with D-STAT.²⁸ Within a random effect model, effect size estimates were derived using Hedges's g ,²⁹ which provides unbiased effect sizes adjusted for sample size. Taking into account variability in effect size estimates, random effect models allow population-level inferences and are more stringent than fixed effect models.³⁰ The direction of the effect size was positive if schizophrenia patients showed: (i) *lower* Th1 cytokine levels than healthy volunteers; (ii) *higher* Th2 cytokine levels; and (iii) *higher* levels of all other inflammatory cytokines/chemokines or immune activation markers. The level of significance for the effect size estimates was set at $p < 0.05$.

Obviously, the studies retained in the meta-analysis did not assess all cytokines mentioned above. For each study, an effect size estimate was calculated for each cytokine assessed. A composite effect size estimate was then calculated by pooling effect size estimates across studies, cytokine by cytokine.

For some studies, the cytokine levels were only provided for specific subgroups of patients (e.g. acute versus remission / medicated versus non-medicated). To calculate the effect size for these studies, the subgroup cytokine levels were collapsed (weighted average), using D-STAT. The subgroup cytokine levels were used, however, for secondary analyses (see "Results" section).

Homogeneity of effect size estimates

It is more legitimate to aggregate effect size estimates when they are homogeneous. Thus, we have calculated the Q statistic for the effect size estimates of the studies included in the meta-analysis. Level of significance of heterogeneity was set at $p < 0.1$, as recommended by Song et al.³¹

Results

Study characteristics

A total of 544 studies were identified. 457 studies were rejected for the following reasons: (i) type of article (e.g. review, letter, case report, etc.) (223 studies); (ii) methodology (e.g. no control group, immunoglobulin assessment) (92 studies); (iii) study population (e.g. depression, bipolar mania, twin subjects) (57 studies); (iv) type of study (e.g. immunotherapy, genetic study) (75 studies); (v) cytokines were measured in the cerebrospinal fluid (4 studies); and (vi) foreign language (6 studies).

87 articles responded to our search criteria. Out of 87 studies identified, 25 articles could not be entered in the meta-analysis, for the following reasons: (i) data were not available, even after contacting the authors (6 studies); (ii) data were incomplete (6 studies); (iii) schizophrenia patients suffered from malignant tumors (1 study); (iii) cytokine levels were not detectable (2 studies); and (iv) articles – from foreign countries – were not retrievable, even after contacting authors (10 studies).

Thus, 62 articles were available for meta-analysis^{16-20,22,25,32-85} for a total sample size of 2298 schizophrenia patients and 1858 healthy volunteers. For these 62 studies, very few data were missing or unfit for meta-analytic treatment (e.g. range instead of mean). As per our own estimate, more than 95% of the relevant data were retrievable. Even so, authors were contacted to gather missing data. As described in Table 1, studies included were heterogeneous in terms of cytokines assessed, medication (antipsychotic, non-medicated or mixed), psychiatric state (acute/inpatient, non-acute/outpatient or mixed), experimental condition (*in vivo* or *in vitro*) and location of study (Europe, Asia,

etc.). The most frequently assessed cytokines were IL-2 (28 studies) and IL-6 (19 studies), followed by sIL-2R (19 studies) and IFN- γ (12 studies).

- Insert Table 1 about here -

Quantitative data synthesis: composite effect size estimates

Based on the 62 studies included in the composite analysis, an effect size estimate was produced for 11 mediators including the prototypic Th1 and Th2 cytokines, IFN- γ and IL-4, respectively, as well as the following inflammatory cytokines, their soluble receptors, or natural antagonists: IL-1 β , IL-1RA, IL-2, sIL-2R, TNF- α , IL-6, sIL-6R, IL-8, and IL-10, using the relevant studies. Cytokines assessed in 3 studies or less (e.g. IL-5, IL-12, IL-13, IL-18, and TGF- β 1) were not retained in the meta-analysis.

Small and non-significant effect size estimates were obtained for IFN- γ (12 studies) and IL-4 (5 studies), as well as IL-1 β (10 studies), TNF- α (8 studies), sIL-6R (7 studies) and IL-10 (7 studies) (Table 2).

For IL-2 (28 studies) and sIL-2R (19 studies), significant small-to-moderate effect size estimates were obtained, suggesting a decrease in IL-2 and an increase in sIL-2R levels in schizophrenia (Table 2). For IL-6 (19 studies) (Figure 1), a significant moderate effect size was obtained, suggesting an increase in IL-6 levels in schizophrenia. For IL-1RA (7 studies) (Figure 2) and IL-8 (4 studies), a moderate and highly significant effect size emerged (Table 2), suggesting an increase of IL-1RA and IL-8 levels in schizophrenia patients.

- Insert Table 2 about here –

- Insert Figure 1 about here –

- Insert Figure 2 about here -

Subanalyses

Sets of studies used for the composite analysis were heterogeneous for all cytokines, except for IL-1RA and IL-8, as reflected by the p-values of the Q-test (Table 2). For this reason, secondary analyses were performed in subsets of studies based on antipsychotic medication (medicated or not), psychiatric setting (acute or not), experimental condition (*in vivo* / *in vitro*) and location of study (see Table 1). For location of study, we treated separately studies of patients recruited in Middle-East and Asian countries (mostly non-Caucasian), and studies of patients recruited in European and North American countries (mostly Caucasian).

In the case of IL-2, heterogeneity was not corrected by any of the secondary analyses performed. Furthermore, the level of significance of the effect size remained small-to-moderate with subsets of studies specific to: (i) European or North American patients (20 studies); (ii) patients receiving antipsychotic treatment (16 studies); (iii) *in vitro* assessment of IL-2 (18 studies) (Table 3). All other subanalyses, including *in vivo* assessment of circulating IL-2 levels were non-significant.

When an analysis was performed in the subset of studies assessing sIL-2R in European and North American patients receiving antipsychotic treatment (N = 8), heterogeneity was eliminated. With this subset of studies, a moderate and very significant effect size was obtained. This latter result highlights an increase in sIL-2R in schizophrenia patients, relative to healthy volunteers, insofar as patients are European or North American and treated with an antipsychotic medication.

As for IL-6, heterogeneity was substantially reduced when secondary analyses were conducted with studies including: (i) European or North American patients (14 studies); and (ii) non-medicated patients (13 studies). These subanalyses produced very significant moderate effect size estimates, suggesting an increase in IL-6 levels in European or North American and/or non-medicated patients, relative to healthy volunteers (Table 3).

- Insert Table 3 about here -

Discussion

The current meta-analysis was conducted to verify if the cytokine imbalance and Th2 predominance hypotheses of schizophrenia are substantiated by evidence. Based on the 62 studies included in the composite analysis, an effect size estimate was produced for the prototypic Th1 and Th2 cytokines, IFN- γ , and IL-4, respectively, and nine additional inflammatory cytokines, their soluble receptors, or endogenous receptor antagonists: IL-1 β , IL-1RA, IL-2, sIL-2R, TNF- α , IL-6, sIL-6R, IL-8 and IL-10. The results suggest an increase in IL-1RA, sIL-2R, IL-6, and IL-8 levels and a decrease in IL-2 levels in schizophrenia. No significant effect sizes were obtained for IFN- γ , IL-4, IL-1 β , TNF- α , sIL-6R and IL-10.

Overall, sets of studies included in the composite analysis were highly heterogeneous, except for IL-1RA and IL-8. Due to this, secondary analyses were performed with subsets of studies based on antipsychotic medication (medicated or not), psychiatric setting (acute or not), experimental condition (*in vivo* / *in vitro*) and location of study. As for IFN- γ , IL-4, IL-1 β , TNF- α , sIL-6R and IL-10, sets of studies remained too heterogeneous to provide reliable results. In the case of IL-2, heterogeneity was not reduced by subanalyses performed with studies specific to: (i) European or North American patients; (ii) patients receiving antipsychotic treatment; (iii) *in vitro* assessment of IL-2. When an analysis was performed in the subset of studies assessing sIL-2R in European and North American patients receiving antipsychotic treatment, heterogeneity was eliminated. With this subset of studies, a moderate and very significant effect size was obtained. This latter result highlights an increase in sIL-2R levels in schizophrenia patients, relative to healthy volunteers, insofar as patients are European or North American and treated with an antipsychotic medication. For IL-6,

heterogeneity was also substantially reduced when subanalyses were conducted with studies performed in Europe or North America, or studies of non-medicated patients. These subanalyses produced very significant moderate effect size estimates, suggesting an increase in IL-6 levels in schizophrenia patients, relative to healthy volunteers.

The absence of significant changes of IFN- γ and IL-4 expression in schizophrenia patients as compared to healthy controls in this meta-analysis does not support the Th2 shift hypothesis of schizophrenia, at least in the peripheral blood. Until recently, IL-2 and IL-6 were classified as Th1 and Th2 type cytokines, respectively.^{7,86,87} This probably contributed to the formulation of the hypothesis of a shift from Th1 to Th2 cytokines based on studies showing decreased *in vitro* IL-2 secretion, and increased circulating sIL-2R and IL-6 levels in schizophrenia patients.¹⁴ Classification of cytokines is being re-examined, as new CD4+ T cell subsets are emerging, including Th17 and Treg.^{8,11} In light of recent work, IL-6 is required in combination with TGF- β 1 for the differentiation of IL-17-producing Th17 cells, which expand in the presence of IL-23, and play a pathogenic role in several autoimmune inflammatory diseases in humans and animal models, including rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. Conversely, Treg cells which are driven by TGF- β 1 and produce TGF- β 1 themselves, are involved in inhibition of autoimmune reactions. Unfortunately, and because of the novelty of the findings, the data on Th17 and Treg defining cytokines in schizophrenia are still lacking or insufficient at this time point. As a consequence, speculations on a specific deviation of CD4+ T cell differentiation in schizophrenia, if any, await further research. Similarly, the possibility that specific immune deviation is present only in a subgroup of schizophrenia patients (e.g. patients with predominant negative symptoms and/or treatment resistance) cannot be ruled out, given the complexity and heterogeneity of the

disorder, but the amount of experimental data available does not allow identification of such subgroup.

The significant increases in IL-1RA, sIL-2R, IL-6 and IL-8 in schizophrenia patients as shown in this meta-analysis do provide evidence of immune activation and inflammatory syndrome in schizophrenia, as pointed out by several previous studies.^{18,45,52,63,74,76} The IL-1RA and IL-8 data appear the most consistent, since subanalyses were not required to obtain statistical significance, though the number of studies is still low. Most studies assessing combinations of IL-1RA, sIL-2R, IL-6 and IL-8 in the same schizophrenia patients have found concordant upregulation of these cytokines,^{18,21,45,55,82} indicating some correlation in their dysregulation. Interestingly, these cytokines, notably IL-1RA, IL-6 and IL-8 are predominantly produced by cells of the innate immunity, in response to an inflammatory insult, suggesting primary alterations of this arm of the immune system in schizophrenia patients, with potentially subsequent impact on the adaptive immunity. The elevated circulating levels of IL-1RA in schizophrenia is particularly intriguing in view of its known protective effects against rheumatoid arthritis,⁶ and the reportedly lower than expected prevalence of this autoimmune disease in schizophrenia patients as shown in a number of settings.⁸⁸⁻⁹⁰ This raises the possibility that elevated IL-1RA is involved in the negative relationship between schizophrenia and rheumatoid arthritis.

The findings of the current meta-analysis must be interpreted cautiously. Alterations in the cytokine network in schizophrenia could be related to the physiopathology of schizophrenia or even its etiology. Alternatively, these alterations may also be the by-product of the stress associated with the disorder. Schizophrenia patients are sensitive to stress, which is known to trigger psychotic relapses.⁹¹ It is likely

that the elevated peripheral levels of inflammatory cytokines are induced by stress as observed in other major psychiatric disorders such as depression, by mechanisms involving defective glucocorticoid-mediated feedback inhibition, and/or exaggerated sympathetic nervous system-mediated activation of immune responses.^{92,93} Similarly, cytokine alterations in schizophrenia may be secondary to weight gain. Patients with schizophrenia are at greatest risk for metabolic disorders and obesity.⁹⁴ Obesity in schizophrenia is accentuated by poor dietary conditions, sedentary lifestyles and antipsychotic drugs, especially second-generation antipsychotics.⁹⁵ Of interest, some cytokines, namely TNF- α and IL-1RA, seem to contribute – either as a cause or consequence– to weight gain in psychiatric as well as non-psychiatric conditions,^{96,97} and adipocytes are a major source of inflammatory cytokines production, including IL-6 and IL-8.⁹⁸

Alterations in the cytokine network in schizophrenia could be secondary also to antipsychotic treatment, which has been regularly shown to significantly impact on the immune system.^{24,25,99} Relevant to this latter debate, subanalyses conducted in the current meta-analysis did substantiate the importance of antipsychotic treatment. For instance, the decrease in IL-2 levels in schizophrenia was only true for patients treated with antipsychotic medication, not for non-medicated patients (> 1 week) at the moment of sample collection. Similarly, the increase in sIL-2R levels was only true for patients treated with antipsychotic drugs. As such, these results strongly suggest that IL-2 and sIL-2R alterations in schizophrenia are directly related to medication, and not to the disease *per se*. However, for IL-6, the reverse pattern was observed. Indeed, the increase in IL-6 levels in schizophrenia was only applicable to untreated patients, not to patients

receiving antipsychotic medication at the moment of blood collection. Thus, it seems more than likely that IL-6 alterations in schizophrenia are related to the disease in itself, not to the effects of medication. However, it must be considered that only 3 out of 13 “non-medicated patient” studies actually involved drug-naïve patients.^{21,36,42} Most of these studies included patients unmedicated at the time of blood collection (time span: 1 week to 6 months). Like IL-6, the results obtained for IL-1RA and IL-8 did not seem to be related to antipsychotic medication. To verify this, a subanalysis was conducted with IL-1RA studies of treated and untreated patients. In both cases, subanalyses using homogeneous sets of studies produced very significant moderate effect size estimates (untreated patients; 3 studies; Hedges’s $g = 0.831$; $p = 0.0001$; $Q = 2.578$; $p = 0.276$; total $N = 124$) (treated patients; 4 studies; Hedges’s $g = 0.647$; $p = 0.0001$; $Q = 4.871$; $p = 0.181$; total $N = 195$).

Apart from medication, psychiatric state of patients (acutely ill or not) did not appear to impact on the strength and significance of effect size estimates, for any cytokines. As such, this result suggests that cytokine network alterations in schizophrenia are not state-dependent. Conversely, there was a relationship between experimental condition, location of study, and abnormal cytokine concentrations in schizophrenia patients. For instance, control for location of study substantially reduced heterogeneity of studies assessing IL-6. Also, control for experimental condition (*in vivo* / *in vitro*) produced a greater effect size estimate in the case of IL-2.

Despite the extent of controls performed in the current meta-analysis, heterogeneity remained a concern. Yet uncontrolled factors include smoking, type of antipsychotic drug (first- or second-generation), concomitant use of other medications, weight gain and age, which are all factors potentially influencing the immune

system.^{26,100} In order to control for age, it must be mentioned that a regression analysis was performed for each cytokine. For each study, the mean age of the patient group was used as the explanatory variable. No relationship was found between age and any cytokine (data not reported here). As for body mass index, it was only reported by a minority of studies insufficient for meta-analytic treatment.

To our knowledge, this is the first meta-analysis to be conducted on cytokines in schizophrenia, at the level of the proteins, though a number of studies have been performed on cytokine genes.^{101,102} The meta-analysis was conducted using a large set of studies (N = 62), involving a very large sample size (N = 2298 schizophrenia patients and N = 1858 healthy volunteers). Further, effect size estimates were produced for 8 cytokines (IL-1 β , IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10), 1 cytokine receptor antagonist (IL-1RA) and 2 soluble cytokine receptors (sIL-2R and s-IL6R). In sets of homogeneous studies, a very significant increase in IL-1RA, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels was observed in schizophrenia, supporting the existence of an ongoing inflammatory process. In the case of IL-6 and most probably IL-1RA and IL-8, the alterations were not related to antipsychotic medication. Thus, the current findings lead us to propose that IL-6, IL-1RA and IL-8 alterations in schizophrenia are linked to the pathophysiology of schizophrenia or to phenotypic traits of the disorder yet to be characterized. Also of value, the current meta-analysis helped to identify three factors explaining part of study heterogeneity, namely location of study, experimental condition and antipsychotic medication.

The meta-analysis comprised limitations. First, some data were not available, while some articles – mostly from Eastern Europe journals – could not be retrieved, even

after contacting authors and journal editors. However, the fail-safe number of additional negative studies (i.e. studies reporting no cytokine differences between patients and control) required to nullify the significance of our composite analyses was high: 25 studies for IL-8, 34 for IL-1RA, 244 for IL-2, 195 for sIL-2R and 229 studies for IL6. Another limitation was related to heterogeneity. After controlling for experimental condition, medication and location of study, heterogeneity was substantially reduced or eliminated for studies assessing sIL-2R and IL-6. However, these factors did not explain the heterogeneity in studies assessing IFN- γ , IL-4, IL-1 β , IL-2, TNF- α , sIL-6R and IL-10. In addition, study heterogeneity will need to be further tracked down by searching for potential confounding factors, such as weight gain.

Acknowledgments

This work was supported in part by an operating grant, MOP-67183 from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) to Edouard Kouassi. Emmanuel Stip is holder of the Eli Lilly Chair of Schizophrenia from the University of Montreal. Stéphane Potvin is holder of a scholarship from the CIHR. The authors would like to thank Dr YK Kim and Dr J Kowalski for generously providing their data. The authors would also like to thank Dr Ron Sullivan for his comments.

References

1. Brown AS, Susser ES. In utero infection and adult schizophrenia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; **8**: 51-57.
2. Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E *et al.* Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry* 2006; **163**: 521-528.
3. Steinke JW, Borish L. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**(2 Suppl Mini-Primer): S441-S445.
4. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000; **157**: 683-694.
5. Raison CL, Miller AH. Brain-immune system interaction: relevance to the pathophysiology and treatment of neuropsychiatric disorders. In: Schatzberg AF and Nemeroff CB (eds) *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, 3rd Edition*. American Psychiatric Press, Inc: Washington, 2004, pp 147-162.
6. Dinarello CA. The many worlds of reducing interleukin-1. *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 1960-1967.
7. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; **136**: 2348-2357.
8. Dong C. Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells. *Nat Rev Immunol* 2006; **6**: 329-333.

9. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* 2006; **18**: 349-356.
10. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006; **27**: 17-23.
11. Tato CM, Laurence A, O'Shea JJ. Helper T cell differentiation enters a new era: le roi est mort; vive le roi! *J Exp Med* 2006; **203**: 809-812.
12. Muller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz MJ. The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Ann N Y Acad Sci* 2000; **917**: 456-467.
13. Muller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; **249 Suppl 4**: 62-68.
14. Schwarz MJ, Muller N, Riedel M, Ackenheil M. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Med Hypotheses* 2001; **56**: 483-486.
15. Schwarz MJ, Chiang S, Muller N, Ackenheil M. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun* 2001; **15**: 340-370.
16. Arolt V, Rothermundt M, Wandinger KP, Kirchner H. Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Mol Psychiatry* 2000; **5**: 150-158.
17. Bessler H, Levental Z, Karp L, Modai I, Djaldetti M, Weizman A. Cytokine production in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1995; **38**: 297-302.
18. Kaminska T, Wysocka A, Marmurowska-Michalowska H, Dubas-Slomp H, Kandefor-Szerszen M. Investigation of serum cytokine levels and cytokine

- production in whole blood cultures of paranoid schizophrenic patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2001; **49**: 439-445.
19. Ebrinc S, Top C, Oncul O, Basoglu C, Cavuslu S, Cetin M. Serum interleukin 1 alpha and interleukin 2 levels in patients with schizophrenia. *J Int Med Res* 2002; **30**: 314-317.
 20. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battisa Tura G, Pioli R, Boin F *et al.* Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; **10**: 119-124.
 21. Akiyama K. Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res* 1999; **37**: 97-106.
 22. Shintani F, Kanba S, Maruo N, Nakaki T, Nibuya M, Suzuki E *et al.* Serum interleukin-6 in schizophrenic patients. *Life Sci* 1991; **49**: 661-664.
 23. Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; **28**: 559-576.
 24. Ghezzi P, Garattini S, Mennini T, Bertini R, Delgado Hernandez R, Benigni F *et al.* Mechanism of inhibition of tumor necrosis factor production by chlorpromazine and its derivatives in mice. *Eur J Pharmacol* 1996; **317**: 369-376.
 25. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1994; **89**: 346-351.

26. Hinze-Selch D, Pollmacher T. In vitro cytokine secretion in individuals with schizophrenia: results, confounding factors, and implications for further research. *Brain Behav Immun* 2001; **15**: 282-318.
27. Borenstein M, Rothstein H. *Comprehensive Meta-Analysis: A Computer Program for Research Synthesis*. BioStat Inc: Englewood, 1999.
28. Johnson BT. *D-STAT. Software for Meta-Analytic Review of Research Literatures*. Laurence Erlbaum: Hillsdale, 1989.
29. Cooper H, Hedges LV. *The Handbook of Research Synthesis*. Russell Sage Foundation Publications: New York, 1994.
30. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; **7**: 177-188.
31. Song F, Sheldon TA, Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR. Methods for exploring heterogeneity in meta-analysis. *Eval Health Prof* 2001; **24**: 126-151.
32. Avgustin B, Wraber B, Tavcar R. Increased Th1 and Th2 immune reactivity with relative Th2 dominance in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Croat Med J* 2005; **46**: 268-274.
33. Baker I, Masserano J, Wyatt RJ. Serum cytokine concentrations in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; **20**: 199-203.
34. Barak V, Barak Y, Levine J, Nisman B, Roisman I. Changes in interleukin-1 beta and soluble interleukin-2 receptor levels in CSF and serum of schizophrenic patients. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995; **6**: 61-69.
35. Cazzullo CL, Scarone S, Grassi B, Vismara C, Trabattoni D, Clerici M. Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; **22**: 947-957.

36. Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Colombo F, Zagliani A *et al.* Cytokine profiles in drug-naïve schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001; **47**: 293-298.
37. Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Adorni A, Pegoraro M *et al.* Cytokine profiles in schizophrenic patients treated with risperidone: a 3-month follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; **26**: 33-39.
38. el-Mallakh RS, Suddath RL, Wyatt RJ. Interleukin-1 alpha and interleukin-2 in cerebrospinal fluid of schizophrenic subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993; **17**: 383-391.
39. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fraulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; **247**: 228-233.
40. Ganguli R, Rabin BS, Belle SH. Decreased interleukin-2 production in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1989; **26**: 427-430.
41. Ganguli R, Rabin BS. Increased serum interleukin 2 receptor concentration in schizophrenic and brain-damaged subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1989; **46**: 292.
42. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, Chengappa KN, Brar JS, Gubbi AV *et al.* Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res* 1994; **51**: 1-10.
43. Ganguli R, Brar JS, Chengappa KR, DeLeo M, Yang ZW, Shurin G *et al.* Mitogen-stimulated interleukin-2 production in never-medicated, first-episode schizophrenic patients. The influence of age at onset and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1995; **52**: 668-672.

44. Gattaz WF, Dalgalarondo P, Schroder HC. Abnormalities in serum concentrations of interleukin-2, interferon-alpha and interferon-gamma in schizophrenia not detected. *Schizophr Res* 1992; **6**: 237-241.
45. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A *et al.* Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res* 1999; **33**: 407-418.
46. Katila H, Hurme M, Wahlbeck K, Appelberg B, Rimón R. Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-1 beta and interleukin-6 in hospitalized schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1994; **30**: 20-23.
47. Kim YK, Lee MS, Suh KY. Decreased interleukin-2 production in Korean schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1998; **43**: 701-704.
48. Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res* 2000; **44**: 165-175.
49. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ, Leonard BE. Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; **28**: 1129-1134.
50. Kowalski J, Blada P, Kucia K, Madej A, Herman ZS. Neuroleptics normalize increased release of interleukin- 1 beta and tumor necrosis factor-alpha from monocytes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; **50**: 169-175.
51. Kowalski J, Blada P, Kucia K, Lawniczek T, Madej A, Belowski D *et al.* In-vitro immunomodulatory effects of haloperidol and perazine in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2000; **1**: 190-196.

52. Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura GJ, De Jong R, Bosmans E *et al.* The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res* 1998; **32**: 9-15.
53. Maes M, Meltzer HY, Buckley P, Bosmans E. Plasma-soluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; **244**: 325-329.
54. Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY. Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of neuroleptics and mood stabilizers. *J Psychiatr Res* 1995; **29**: 141-152.
55. Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS, Meltzer HY. In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; **26**: 221-225.
56. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Battisa Tura GJ, Pioli R, Boin F *et al.* Increased serum interleukin-8 and interleukin-10 in schizophrenic patients resistant to treatment with neuroleptics and the stimulatory effects of clozapine on serum leukemia inhibitory factor receptor. *Schizophr Res* 2002; **54**: 281-291.
57. Maes M, Bosmans E, Ranjan R, Vandoolaeghe E, Meltzer HY, De Ley M *et al.* Lower plasma CC16, a natural anti-inflammatory protein, and increased plasma interleukin-1 receptor antagonist in schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 1996; **21**: 39-50.
58. Mahendran R, Chan YH. Interleukin-2 levels in chronic schizophrenia patients. *Ann Acad Med Singapore* 2004; **33**: 320-323.

59. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Maj M. Plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in chronic schizophrenia: effects of clozapine treatment. *Psychiatry Res* 1997; **71**: 11-17.
60. Muller N, Dobmeier P, Empl M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M. Soluble IL-6 receptors in the serum and cerebrospinal fluid of paranoid schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 1997; **12**: 294-299.
61. Muller N, Empl M, Riedel M, Schwarz M, Ackenheil M. Neuroleptic treatment increases soluble IL-2 receptors and decreases soluble IL-6 receptors in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; **247**: 308-313.
62. Naudin J, Mege JL, Azorin JM, Dassa D. Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia. *Schizophr Res* 1996; **20**: 269-273.
63. Naudin J, Capo C, Giusano B, Mege JL, Azorin JM. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr Res* 1997; **26**: 27-233.
64. Nimgaonkar VL, Yang ZW, Zhang XR, Brar JS, Chakravarti A, Ganguli R. Association study of schizophrenia and the IL-2 receptor beta chain gene. *Am J Med Genet* 1995; **60**: 448-451.
65. O'Donnell MC, Catts SV, Ward PB, Liebert B, Lloyd A, Wakefield D *et al.* Increased production of interleukin-2 (IL-2) but not soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) in unmedicated patients with schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Res* 1996; **65**: 171-178.
66. Rapaport MH, McAllister CG, Pickar D, Nelson DL, Paul SM. Elevated levels of soluble interleukin 2 receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; **46**: 291-292.

67. Rapaport MH, Lohr JB. Serum-soluble interleukin-2 receptors in neuroleptic-naïve schizophrenic subjects and in medicated schizophrenic subjects with and without tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; **90**: 311-315.
68. Rapaport MH, McAllister CG, Kim YS, Han JH, Pickar D, Nelson DL *et al*. Increased serum soluble interleukin-2 receptors in Caucasian and Korean schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994; **35**: 767-771.
69. Rothermundt M, Arolt V, Leadbeater J, Peters M, Rudolf S, Kirchner H. Cytokine production in unmedicated and treated schizophrenic patients. *Neuroreport* 2000; **11**: 3385-3388.
70. Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Immunological dysfunction in schizophrenia: a systematic approach. *Neuropsychobiology* 1998; **37**: 186-193.
71. Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C, Eckhoff D, Kirchner H. Production of cytokines in acute schizophrenic psychosis. *Biol Psychiatry* 1996; **40**: 1294-1297.
72. Schattner A, Cori Y, Hahn T, Sirota P. No evidence for autoimmunity in schizophrenia. *J Autoimmun* 1996; **9**: 661-666.
73. Schwarz MJ, Riedel M, Gruber R, Muller N, Ackenheil M. Autoantibodies against 60-kDa heat shock protein in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; **248**: 282-288.
74. Sirota P, Meiman M, Herschko R, Bessler H. Effect of neuroleptic administration on serum levels of soluble IL-2 receptor-alpha and IL-1 receptor antagonist in schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 2005; **134**: 151-159.

75. Theodoropoulou S, Spanakos G, Baxevas CN, Economou M, Gritzapis AD, Papamichail MP *et al.* Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001; **47**: 13-25.
76. van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME, Gurklis JA, Yao JK. Elevated interleukin-6 in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999; **87**: 129-136.
77. Villemain F, Chatenoud L, Guillibert E, Pelicier Y, Bach JF. Decreased production of interleukin-2 in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 1987; **496**: 669-675.
78. Villemain F, Chatenoud L, Galinowski A, Homo-Delarche F, Ginestet D, Loo H *et al.* Aberrant T cell-mediated immunity in untreated schizophrenic patients: deficient interleukin-2 production. *Am J Psychiatry* 1989; **146**: 609-616.
79. Wilke I, Arolt V, Rothermundt M, Weitzsch C, Hornberg M, Kirchner H. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996; **246**: 279-284.
80. Xu HM, Wei J, Hemmings GP. Changes of plasma concentrations of interleukin-1 alpha and interleukin-6 with neuroleptic treatment for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994; **164**: 251-253.
81. Yang ZW, Chengappa KN, Shurin G, Brar JS, Rabin BS, Gubbi AV *et al.* An association between anti-hippocampal antibody concentration and lymphocyte production of IL-2 in patients with schizophrenia. *Psychol Med* 1994; **24**: 449-455.

82. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res* 2002; **57**: 247-258.
83. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY. Decreased production of interleukin-2 (IL-2), IL-2 secreting cells and CD4+ cells in medication-free patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2002; **36**: 331-336.
84. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**: 940-947.
85. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Wu GY, Shen YC. Cortisol and cytokines in chronic and treatment-resistant patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 2005; **30**: 1532-1538.
86. Romagnani S. Biology of human TH1 and TH2 cells. *J Clin Immunol* 1995; **15**: 121-129.
87. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 1996; **9**: 532-562.
88. Eaton WW, Hayward C, Ram R. Schizophrenia and rheumatoid arthritis: a review. *Schizophr Res* 1992; **6**: 181-192.

89. Mors O, Mortensen PB, Ewald H. A population-based register study of the association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Schizophr Res* 1999; **40**: 67-74.
90. Oken RJ, Schulzer M. At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. *Schizophr Bull* 1999; **25**: 625-638.
91. Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittal V, Tessner K, Kestler L *et al*. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull* 2003; **29**: 671-692.
92. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH *et al*. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry* 2006; **163**: 1630-1633.
93. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D *et al*. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; **100**: 1920-1925.
94. Henderson DC. Schizophrenia and comorbid metabolic disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; **66 Suppl 6**: 11-20.
95. Wirshing DA. Schizophrenia and obesity: impact of antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2004; **65 Suppl 18**: 13-26.
96. Juge-Aubry CE, Somm E, Giusti V, Pernin A, Chicheportiche R, Verdumo C *et al*. Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation. *Diabetes* 2003; **52**: 1104-1110.

97. Kraus T, Haack M, Schuld A, Hinze-Selch D, Koethe D, Pollmacher T. Body weight, the tumor necrosis factor system, and leptin production during treatment with mirtazapine or venlafaxine. *Pharmacopsychiatry* 2002; **35**: 220-225.
98. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; **92**: 347-355.
99. Szuster-Ciesielska A, Slotwinska M, Stachura A, Marmurowska-Michalowska H, Kandefer-Szerszen M. Neuroleptics modulate cytokine and reactive oxygen species production in blood leukocytes of healthy volunteers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2004; **52**: 59-67.
100. Pollmacher T, Hinze-Selch D, Mullington J, Fenzel T, Holsboer F. Smoking affects plasma-soluble interleukin-2 receptor levels in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; **54**: 89-90.
101. Duan S, Xu Y, Chen W, Liu Z, Guo T, Gao J *et al.* No association between the promoter variants of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and schizophrenia in Chinese Han population. *Neurosci Lett* 2004; **366**: 139-143.
102. Shirts BH, Wood J, Yolken RH, Nimgaonkar VL: Association study of IL10, IL1beta, and IL1RN and schizophrenia using tag SNPs from a comprehensive database: Suggestive association with rs16944 at IL1beta. *Schizophr Res* 2006; **88**: 235-244.

Table 1 Study characteristics

<i>Studies</i>	<i>Cytokines^a</i>	<i>Anti- psychotic</i>	<i>Clinical status</i>	<i>In Vivo/ In Vitro</i>	<i>Country (location)</i>
Avgustin <i>et al.</i> (2005) ³²	IL-4, IFN- γ	Yes	Acute	In Vitro	Slovenia
Akiyama (1999) ²¹	IL-6, sIL-2R, IL-1RA	No	Non-acute	In Vivo	Japan
Arolt <i>et al.</i> (2000) ¹⁶	IFN- γ , IL-2	Yes	Acute	In Vivo	Germany
Baker <i>et al.</i> (1996) ³³	IL-1 β , sIL-2R, IL-6, TNF- α	Mixed	Acute	In Vivo	USA
Barak <i>et al.</i> (1995) ³⁴	IL-1 β , IL-2, sIL-2R, IL-6	Yes	Acute	In Vivo	Israel
Bessler <i>et al.</i> (1995) ¹⁷	IL-1 β , IL-2	Both	Non-acute	In Vitro	Israel
Cazzullo <i>et al.</i> (1998) ³⁵	IL-2, IL-10, IFN- γ	Yes	Non-acute	In Vivo	Italy
Cazzullo <i>et al.</i> (2001) ³⁶	IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ	No	Acute	In Vitro	Italy
Cazzullo <i>et al.</i> (2002) ³⁷	IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ	No	Non-acute	In Vitro	Italy
Ebrinc <i>et al.</i> (2002) ¹⁹	IL-2	No	Non-acute	In Vivo	Turkey
el-Mallakh <i>et al.</i> (1993) ³⁸	IL-2	Both	Acute	In Vivo	USA

Frommberger <i>et al.</i> (1997) ³⁹	IL-6	No	Acute	In Vivo	Germany
Ganguli <i>et al.</i> (1989) ⁴⁰	IL-2	Mixed	Both	In Vitro	USA
Ganguli and Robin (1989) ⁴¹	sIL-2R	Mixed	Non-acute	In Vivo	USA
Ganguli <i>et al.</i> (1994) ⁴²	IL-6	Both	Both	In Vivo	USA
Ganguli <i>et al.</i> (1995) ⁴³	IL-2	No	Mixed	In Vitro	USA
Gattaz <i>et al.</i> (1992) ⁴⁴	IL-2, IFN- γ	No	Non-acute	In Vivo	Germany
Haack <i>et al.</i> (1999) ⁴⁵	IL-1RA, sIL-2R, TNF- α	Mixed	Acute	In Vivo	Germany
Kaminska <i>et al.</i> (2001) ¹⁸	IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , TNF- α	Yes	Acute	In Vitro	Poland
Katila <i>et al.</i> (1994) ⁴⁶	IL-1 β	Yes	Acute	In Vivo	Finland
Kim <i>et al.</i> (1998) ⁴⁷	IL-1 β , IL-2	No	Acute	In Vivo	Korea
Kim <i>et al.</i> (2000) ⁴⁸	IL-1 β , IL-2, IL-6	No	Acute	In Vivo	Korea
Kim <i>et al.</i> (2004) ⁴⁹	IL-4, IFN- γ	No	Acute	In Vivo	Korea
Kowalski <i>et al.</i> (2001) ⁵⁰	IL-1 β	No	Acute	In Vitro	Poland
Kowalski <i>et al.</i> (2000) ⁵¹	IL-2, sIL-2R	No	Acute	In Vitro	Poland

Lin <i>et al.</i> (1998) ⁵²	IL-6, sIL-6R	Yes	Non-acute	In Vivo	Italy
Maes <i>et al.</i> (1994) ²⁵	sIL-2R, IL-6, sIL-6R	No	Acute	In Vivo	USA
Maes <i>et al.</i> (1995) ³³	IL-6	No	Acute	In Vivo	USA
Maes <i>et al.</i> (1995) ³⁴	sIL-2R, IL-6, sIL-6R	No	Acute	In Vivo	USA
Maes <i>et al.</i> (1997) ⁵⁵	IL-1RA, sIL-2R, IL-6, sIL-6R	No	Non-acute	In Vivo	Belgium
Maes <i>et al.</i> (2000) ²⁰	IL-1RA, IL-6, sIL-6R	Yes	Non-acute	In Vivo	Italy
Maes <i>et al.</i> (2002) ³⁶	IL-8, IL-10	No	Acute	In Vivo	Italy
Maes <i>et al.</i> (1996) ³⁷	IL-1Ra	Both	Acute	In Vivo	USA
Mehendran and Chan (2004) ⁵⁸	IL-2	Yes	Non-acute	In Vivo	China
Monteleone <i>et al.</i> (1997) ⁵⁹	IL-6, TNF- α	No	Non-acute	In Vivo	Italy
Muller <i>et al.</i> (1997) ⁶⁰	sIL-6R	Yes	Acute	In Vivo	Germany
Muller <i>et al.</i> (1997) ⁶¹	sIL-2R, sIL-6R	No	Acute	In Vivo	Germany
Naudin <i>et al.</i> (1996) ⁶²	IL-6, TNF- α	Yes	Both	In Vivo	France
Naudin <i>et al.</i> (1997) ⁶³	IL-1 β , IL-1RA, sIL-2R	Yes	Mixed	In Vivo	France

Nimgaonkar <i>et al.</i> (1995) ⁶⁴	sIL-2R	NA	Mixed	In Vivo	USA
O'Donnell <i>et al.</i> (1996) ⁶⁵	IL-2, sIL-2R	Both	Mixed	In Vitro	Australia
Rapaport <i>et al.</i> (1989) ⁶⁶	sIL-2R	Yes	NA	In Vivo	USA
Rapaport and Lohr (1994) ⁶⁷	sIL-2R	Both	Non-acute	In Vivo	USA
Rapaport <i>et al.</i> (1994) ⁶⁸	sIL-2R	NA	Acute	In Vivo	USA
Rothermundt <i>et al.</i> (2000) ⁶⁹	IL-2, IFN- γ	No	Acute	In Vitro	Germany
Rothermundt <i>et al.</i> (1998) ⁷⁰	IL-2, IL-10, IFN- γ	Yes	Acute	In Vitro	Germany
Rothermundt <i>et al.</i> (1996) ⁷¹	IL-2, IL-10, IFN- γ	Yes	Acute	In Vitro	Germany
Schattner <i>et al.</i> (1996) ⁷²	TNF- α	No	Acute	Both	Israel
Schwarz <i>et al.</i> (1998) ⁷³	sIL-2R	No	Acute	In Vivo	Germany
Shintani <i>et al.</i> (1991) ²²	IL-6	Yes	Acute	In Vivo	Japan
Sirota <i>et al.</i> (2005) ⁷⁴	IL-1RA, sIL-2R	Yes	Non-acute	In Vivo	Israel
Theodoropoulou <i>et al.</i> (2001) ⁷⁵	IL-1 β , IL-2, TNF- α	Both	Non-acute	In Vivo	Greece
van Kammen <i>et al.</i> (1999) ⁷⁶	IL-6	Mixed	Mixed	In Vivo	USA
Villemain <i>et al.</i> (1987) ⁷⁷	IL-2	Yes	Non-acute	In Vitro	France

Villemain <i>et al.</i> (1989) ⁷⁸	IL-2	No	Non-acute	In Vitro	France
Wilke <i>et al.</i> (1996) ⁷⁹	IL-2, sIL-2R, IFN- γ	Yes	Mixed	In Vitro	Germany
Xu <i>et al.</i> (1994) ⁸⁰	IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α	Both	Non-acute	In Vivo	UK
Yang <i>et al.</i> (1994) ⁸¹	IL-2	Both	Non-acute	In Vitro	USA
Zhang <i>et al.</i> (2002) ⁸²	IL-2, IL-6, IL-8	No	Acute	In Vivo	China
Zhang <i>et al.</i> (2002) ⁸³	IL-2	No	Acute	In Vivo	China
Zhang <i>et al.</i> (2004) ⁸⁴	IL-2, IL-6, IL-8	No	Acute	In Vivo	China
Zhang <i>et al.</i> (2005) ⁸⁵	IL-2, IL-6	No	Acute	In Vivo	China

^a Refers only to cytokines for which data was available for mathematical analysis; NA= data non-available or not reported; sIL-

2R= soluble IL-2R; sIL-6R= soluble IL-6R

TABLE 2 Composite effect size estimates per cytokine

<i>Cytokine</i>	<i>No. studies</i>	<i>No. subjects</i>	<i>Effect size</i>	<i>p-Value</i>	<i>95% CI</i>	<i>Q-Test</i>	<i>p-Value</i>
IFN- γ (Th1 type)	12	914	0.029	0.876	(-0.331 to 0.388)	75.32	0.0001
IL-4 (Th2 type)	5	476	0.256	0.156	(-0.098 to 0.610)	12.70	0.013
IL-1 β	10	497	0.203	0.581	(-0.518 to 0.925)	117.031	0.0001
IL-1RA	7	371	0.523	0.0001	(0.253 to 0.792)	8.72	0.190
IL-2 ^a	28	1539	-0.340	0.035	(-0.025 to -0.655)	246.37	0.0001
sIL-2R	19	1201	0.430	0.013	(0.091 to 0.768)	132.15	0.0001
TNF- α	8	499	0.209	0.427	(-0.307 to 0.724)	48.31	0.0001
IL-6 ^b	19	1219	0.465	0.0001	(0.279 to 0.652)	38.84	0.003
sIL-6R	7	326	-0.010	0.972	(-0.589 to 0.568)	37.11	0.0001
IL-8	4	270	0.656	0.0001	(0.402 to 0.910)	2.79	0.426
IL-10	7	353	0.056	0.876	(-0.641 to 0.752)	57.08	0.0001

^a After exclusion of Zhang et al. 2002⁸³ (data overlap with Zhang, et al, 2005⁸⁵); ^b After exclusion of Zhang et al. 2002⁸² (data overlap

with Zhang, et al, 2004⁸⁴); sIL-2R= soluble IL-2 receptor; sIL-6R= soluble IL-6R

TABLE 3 Subanalyses of IL-2, sIL-2R and IL-6 in schizophrenia

<i>Cytokine</i>	<i>No.</i>		<i>Sub-Group</i>	<i>Effect size</i>	<i>p-Value</i>	<i>95% CI</i>	<i>Q-Test</i>	<i>p-Value</i>
	<i>studies</i>	<i>subjects</i>						
IL-2	20	1261	E or NA	-0.389	0.015	(-0.074 to -0.703)	132.00	0.0001
IL-2	16	868	Anti-psychotic	-0.389	0.028	(-0.043 to -0.735)	87.02	0.0001
IL-2	18	1082	In vitro	-0.469	0.013	(-0.097 to -0.841)	138.40	0.0001
sIL-2R	10	638	Anti-psychotic	0.773	0.0001	(0.399 to 1.148)	41.53	0.0001
sIL-2R	8	484	Anti-psychotic & E or NA	0.542	0.0001	(0.310 to 0.773)	10.44	0.165
IL-6	14	815	E or NA	0.548	0.0001	(0.334 to 0.763)	24.27	0.029
IL-6	13	747	Non-medic.	0.480	0.0001	(0.264 to 0.697)	20.43	0.059

E or NA = European or North American; Anti-psychotic = Receiving anti-psychotic medication; Non-medic. = Non-medicated at the moment of blood collection (> 1 week); In vitro = In vitro secretion studies.

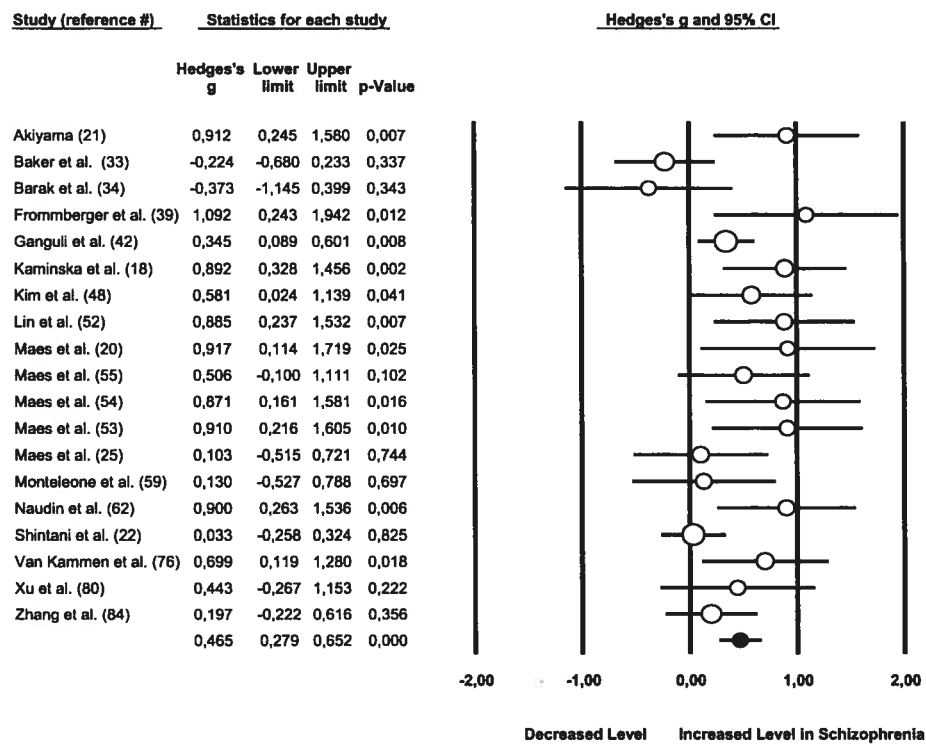


Figure 1: Forest plot of the effect size estimates of IL-6 in schizophrenia relative to Controls.

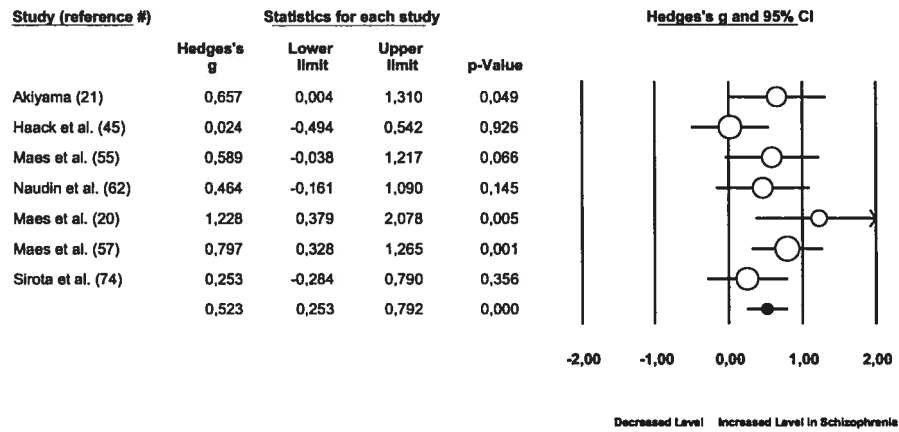


Figure 2: Forest plot of the effect size estimates of IL-1RA in schizophrenia relative to Controls.

CHAPITRE 3

ARTICLE 2

Contribution de l'étudiant

Dans cet article j'ai contribué à l'élaboration des hypothèses de recherche. J'ai effectué tous les dosages des cytokines par ELISA ainsi que l'analyse des résultats. J'ai contribué aussi au recrutement de certains volontaires sains. J'ai participé activement dans la rédaction de l'article incluant la revue bibliographique.

**Elevated plasma concentrations of interleukin-6 and interleukin-1
receptor antagonist in patients with comorbid schizophrenia-
spectrum and substance use disorders**

Ramatoulaye Bah^a, Stéphane Potvin^b, Emmanuel Stip^b, Alain Gendron^c, Olivier Lipp^b, Roch-Hugo Bouchard^d, Edouard Kouassi^{a,*}

^a *Department of Medicine, University of Montreal, and Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, Montreal, QC, Canada*

^b *Department of Psychiatry, University of Montreal, and Fernand-Seguin Research Center, Louis-H Lafontaine Hospital, Montreal, QC, Canada*

^c *AstraZenecal Pharmaceuticals, Mississauga, ON, Canada*

^d *Laval Hospital Research Center, Quebec, QC, Canada*

Corresponding author: Edouard Kouassi, Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center, 5415 boulevard l'Assomption, Montreal, QC, H1T 2M4, Canada.
Tel.: (514) 252-3400 poste 3347 Fax: (514) 252-3569. Email:



Abstract

The aim of the present study was to investigate whether plasma concentrations of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6) and the anti-inflammatory cytokine IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) are elevated in schizophrenia patients with comorbid substance use disorder (SUD). Patients (n=29) were recruited at baseline, and they were switched from their current antipsychotics to quetiapine therapy in a 12-week open-label trial. A total of 24 patients completed the trial. The substances of abuse or dependence included cannabis (n=18), alcohol (n=13), cocaine (n=7), amphetamine (n=1), hallucinogens (n=1) and phencyclidine (n=1). Controls (n=28) consisted of healthy volunteers without history of schizophrenia or SUD. Plasma concentrations of IL-6 and IL-1RA were significantly higher in dual diagnosis patients at baseline than in normal controls. The cytokine levels did not change significantly during quetiapine therapy, while psychiatric symptoms and SUD severity were improved in the same time period. IL-6 was positively correlated with alcohol and with depressive symptoms, while IL-1RA was positively correlated with cognitive deficits. The results of this study suggest that increases in IL-6 and IL-1RA are common to schizophrenia patients with or without SUD, and these cytokines may play distinct roles in the pathophysiology of schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia; Substance use disorder; Inflammation; Interleukin-6; Interleukin-1 receptor antagonist; Quetiapine

1. Introduction

Immune system overactivation and establishment of an inflammatory syndrome have been reported previously in schizophrenia patients as illustrated by elevated circulating levels of both pro- and anti-inflammatory cytokines. These include the pro-inflammatory cytokine IL-6 (Akiyama, 1999; Lin et al., 1998; Maes et al., 2000; Naudin et al., 1996), as well as the anti-inflammatory cytokine IL-1RA (Akiyama, 1999; Maes et al., 1997, 2000; Naudin et al., 1997).

In most of the previous immunological studies, patients with a dual diagnosis of schizophrenia and substance use disorders (SUD) were systematically excluded. The lifetime prevalence of comorbid SUD in schizophrenia is close to 50% (Regier et al., 1990). It is associated with a poor outcome and challenging treatment issues (Green, 2006). Some of the primary substances of misuse (e.g., alcohol) may have pro-inflammatory effects by increasing endogenous IL-6 levels (Gonzalez-Quintela et al., 1999, 2000; Latvala et al., 2005; Nicolaou et al., 2004), while others (e.g., cannabis and cocaine) may have the opposite effects (Baldwin et al., 1997; Halpern et al., 2003). It is still unknown whether the inflammatory syndrome described in schizophrenia patients without SUD is present or absent in those with SUD. Therefore, we took advantage of an open-label trial of the efficacy of the antipsychotic drug quetiapine on psychiatric symptoms and SUD (Potvin et al., 2006), to investigate whether plasma concentrations of IL-6 and IL-1RA are elevated in schizophrenia patients with comorbid SUD.

2. Materials and Methods

2.1. Subjects

Patients were diagnosed with a schizophrenia spectrum disorder and a comorbid SUD (abuse or dependence) (last 3 months), using the Structured Clinical Interview for DSM-IV. All patients signed a detailed informed consent form. The study was approved by the local scientific and ethics committee.

The criteria used for subject selection were described elsewhere (Potvin et al., 2006). Briefly, exclusion criteria were the following: (i) patients already on quetiapine or clozapine; (ii) patients hospitalized or acutely ill; (iii) patients in need of an inpatient addiction treatment program; (iv) total score lower than 65 on the Positive and Negative Syndrome Scale (Kay et al., 1987); (v) pregnancy; (vi) female subjects of childbearing potential without adequate contraception; (vii) abnormal liver function (hepatic enzymes more than 3 times the upper normal limits); (viii) any clinically meaningful unstable renal, hepatic, cardiovascular, respiratory, cerebrovascular disease or other serious, progressive physical disease; and (ix) patients with evidence of infection or inflammatory diseases.

Thirty-three dual diagnosis outpatients were screened two weeks prior to the baseline. Four patients did not meet our inclusion criteria. At baseline, 29 patients were thus switched to quetiapine for a 12-week open-label trial. Five patients were drop-outs. The drop-outs were related to the following reasons: lost-to-follow-up (2 patients), dissociative experience (1 patient), heightened hostility (1 patient) and tachycardia (1 patient). Twenty-three patients completed the whole trial while one patient completed 9 weeks.

The 29 patients assessed at baseline suffered from schizophrenia (n=16), schizoaffective disorder (n=11) or schizophreniform disorder (n=2). Mean duration

of illness was 91.3 months \pm 97.4. Mean education level was 11.0 years \pm 2.1. Patients responded to one or more of the following SUD: cannabis (18 patients); alcohol (13 patients); cocaine (7 patients); amphetamine (1 patient); hallucinogens (1 patient) and phencyclidine (PCP) (1 patient). SUD diagnoses were complemented with drug urine screenings.

Normal controls consisted of 28 healthy volunteers without any known history of schizophrenia or SUD. Patients and controls were similar in terms of age (patients: 30.2 \pm 10.1 years, mean \pm SD vs. controls: 28.2 \pm 6.3; $t=0.880$; $p=0.383$), sex (patients: 25M/4F vs. controls: 22M/6F; $\chi^2=0.574$; $p=0.449$). The body mass index (BMI) of patients was 13% higher than that of controls (patients: BMI = 26 \pm 5.2 vs. controls: BMI = 23 \pm 3.8), but the difference did not reach statistical significance ($F=3.779$; $p=0.059$).

Before being switched to quetiapine, study completers ($n=24$) were treated with one or more of the following antipsychotics: olanzapine (15 patients); risperidone (5 patients); ziprasidone (1 patient); haloperidol (3 patients) and other conventional antipsychotics (4 patients). Dosage of quetiapine (between 200 and 800 mg/once daily) and titration followed the guidelines specified in the Product Monograph. Compliance to quetiapine was assessed via pill count, complemented with information from the family, pharmacy and/or social worker. Mean prescribed dose of quetiapine (week 12) for trial completers ($n=24$) was 545.8 mg \pm 258.2, whereas the mean taken dose was 466.6 mg \pm 227.3 (pill count). Concomitant drugs were allowed.

2.2. Assessment of substance use disorder

To measure SUD in schizophrenia, a collection of instruments were administered on weeks 0 (baseline), 6 and 12 (end-point). Quantities of PAS used in the last week were also registered, using the TimeLine Follow-Back (TLFB) procedure (Sobell and Sobell, 1992). Quantities used were noted for all PAS, not only the patient's drug of choice. Amount spent on PAS was calculated based on the value market in Quebec province (Canada). Days of consumption (last week) were also registered. Apart from cravings and PAS use, SUD severity was measured with the Alcohol Use and the Drug Use Scales (AUS & DUS) on baseline and end-point (applied for the last 3 months) (Drake et al., 1990). The AUS and DUS are 5-point scales based on DSM criteria for severity of disorder: 1= abstinence; 2= use without impairment; 3= abuse; 4= dependence; and 5= severe dependence. SUD severity (all PAS) was also evaluated with an adapted 8-item scale, based on DSM-IV criteria of substance dependence. A trained student and a trained nurse scored [from 0 (no problem) to 5 (severe problem)] the patient's SUD severity on the following items: (i) loss of control; (ii) time spent on PAS; (iii) impact of SUD on social life; (iv) impact of SUD on daily occupations; (v) physical impact of SUD; (vi) psychiatric impact of SUD; (vii) impact of SUD on compliance; and (viii) ability to enjoy pleasures other than substance use.

The psychiatric and depressive symptoms of schizophrenia were evaluated, respectively with the PANSS and the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) (Addington et al., 1992), on weeks 0, 6 and 12, by psychiatrists and a trained doctoral student.

2.3. Assessment of cognition

Cognition was assessed using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) (Elliot et al., 1998), a series of computerised tasks. The tests were run on computers with touch-sensitive colour monitors. Patients first completed a « motor screening task » (MOT), an index of psychomotor speed. Then, patients completed the “spatial working memory” (SWM) task and the « paired associates learning » (PAL), which measures visuospatial explicit memory (for further details, see Potvin et al., 2006).

2.4. Assessment of cytokines

Blood samples were withdrawn between 13:00 and 16:00 pm. They were centrifuged within an hour, and plasma samples were collected and stored at -80°C until analysis. Plasma concentrations of IL-6 and IL-1RA were measured by sensitive sandwich ELISA (R&D Systems).

2.5. Statistical analyses

Comparisons in cytokine levels between the two groups were performed using an analysis of variance (ANOVA). Changes in time were measured using an ANOVA for repeated measures. Significance tests were two-tailed, and the α level for rejecting the null hypothesis was set at 0.05. Dichotomous data were analyzed with the Pearson chi-square test. Correlation analyses were conducted with the Pearson test. Statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 10.0.

3. Results

At baseline, plasma concentrations of cytokines are twice and 6 times higher in dual diagnosis patients than in normal controls, for IL-6 ($F= 5.889$; $p= 0.019$) and IL-1RA ($F= 20.987$; $p= 0.0001$), respectively (Table 1). The increases remained significant when BMI was considered as a covariate by ANCOVA analysis, with the following results: IL-6 ($F= 3.925$; $p= 0.029$) and IL-1RA ($F= 6.814$; $p= 0.003$).

There were no significant changes in plasma IL-6 and IL-1RA concentrations after 6 or 12 weeks of quetiapine treatment, in comparison with baseline levels in dual diagnosis patients (Table 2).

Table 3 shows the relationship (Pearson correlation) between plasma cytokines levels and psychiatric symptoms or SUD scores at baseline. The only significant associations found were positive correlations between IL-6 and depressive symptoms ($r = 0.408$; $P = 0.028$), IL-6 and alcohol use ($r = 0.704$; $P = 0.0001$), and between IL-1RA and cognitive dysfunction ($r = 0.455$; $P = 0.013$).

4. Discussion

This is the first study to examine inflammatory cytokine levels in the plasma of schizophrenia patients with comorbid SUD. The results show that both IL-6 and IL-1RA are elevated in the patients in comparison with normal controls. This is in accordance with previous studies in schizophrenia without SUD (Akiyama, 1999; Lin et al., 1998; Maes et al., 1997, 2000; Naudin et al., 1997), suggesting that the inflammatory syndrome is predominant in different subgroups of schizophrenia patients, irrespective of their comorbidities.

The molecular mechanisms underlying increases in plasma concentrations of inflammatory cytokines, and their clinical implications in schizophrenia with or without SUD are still unknown. Alcohol abuse may contribute, at least partly, to elevated plasma IL-6, but not to elevated IL-1RA, as shown here in dual diagnosis patients. Since the adipose tissue is a major source of inflammatory cytokines including IL-6 (Bastard et al., 2000) and IL-1RA (Meier et al., 2002), which increase in human obesity, one may consider the possibility that the elevated plasma concentrations of these cytokines could be due to weight gain that develops in schizophrenia. However, there was no significant difference between BMI values of dual diagnosis patients and normal controls of this study. Furthermore, when BMI was considered as a covariate in the statistical analyses, plasma concentrations of IL-6 and IL-1RA remained significantly greater in dual diagnosis patients, relative to normal controls.

Findings from other psychiatric diseases including major depression, suggest that the inflammatory syndrome observed in these diseases are related to inadequate coping with stress, due to defective glucocorticoid-mediated feedback inhibition of immune activation (Pace et al., 2006), and/or exaggerated sympathetic nervous

system-mediated activation of immune responses (Bierhaus et al., 2003). Stress is known to trigger psychotic relapses in schizophrenia (Corcoran et al., 2003). Whether stress-related immunological disturbances are responsible for increased inflammatory cytokines in schizophrenia remained to be elucidated. Interestingly, IL-6 was positively correlated with depressive symptoms in the dual diagnosis patients, consistent with observations in other studies in non-schizophrenia patients with major depression (Pace et al., 2006). IL-1RA, but not IL-6 was positively correlated with cognitive deficits in the dual diagnosis patients, suggesting that the behavioral changes in this subgroup of schizophrenia are distinctly regulated by IL-6 and IL-1RA.

The cytokine levels did not change significantly during quetiapine therapy, while psychiatric symptoms and SUD severity were improved in the same time period. These results suggest that the therapeutic efficacy of quetiapine is not associated with immunomodulatory effects on inflammatory cytokines in plasma. Patients were all medicated with various antipsychotics before switching to quetiapine. It is likely that quetiapine does not affect the immunological effects of the previous antipsychotics. Alternatively, the 12-week duration of quetiapine treatment is not sufficient to influence circulating levels of inflammatory cytokines. Further studies are required to address these issues.

In conclusion, the results of this study suggest that increases in IL-6 and IL-1RA are common to schizophrenia patients with or without SUD, and these cytokines may play distinct roles in the pathophysiology of schizophrenia.

Acknowledgments

The study was supported by a grant from AstraZeneca Pharmaceuticals. ES is holder of the Eli Lilly Chair on Schizophrenia for the University of Montreal. SP is holder of a doctoral scholarship from CIHR. This report is dedicated to our late collaborator Dr. Jean-Yves Roy, MD, a pioneer psychiatrist in Quebec, Canada.

References

- Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E., Joyce, J., 1992. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr. Res.* 6 (3) 201-208.
- Akiyama, K., 1999. Serum levels of soluble IL-2 receptor α , IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr. Res.* 37 (1) 97-106.
- Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD. 1997. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med.* 156 (5) 1606-13.
- Bastard, J-P., Jardel, C., Bruckert, E., Blondy, P., Capeau, J., Laville, M., Vidal H, Hainque B., 2000. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* 85 (9) 3338-3342.
- Bierhaus, A., Wolf, J., Andrassy, M., Rohleder, N., Humpert, P.M., Petrov, D., Ferstl, R., von Eynatten, M., Wendt, T., Rudofsky, G., Joswig, M., Morcos, M., Schwaninger, M., McEwen, B., Kirschbaum, C., Nawroth, P.P., 2003. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (4) 1920-1925.
- Corcoran, C., Walker, E., Huot, R., Mittal, V., Tessner, K., Kestler, L., Malaspina, D., 2003. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull.* 29 (4) 671-692.

- Drake, R.E., Osher, F.C., Noordsy, D.L., Hurlbut, S.C., Teague, G.B., Beaudett, M.S. 1990. Diagnosis of alcohol use disorders in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 16 (1) 57-67.
- Elliott, R., McKenna, P.J., Robbins, T.W., Sahakian, B.I. 1998 Specific neuropsychological deficits in schizophrenic patients with preserved intellectual function. *Cogn. Neuropsychiatry.* 3 (1) 45-69
- Gonzalez-Quintela, A., Vidal, C., Lojo, S., Perez, L. F., Otero-Anton, E., Gude, F., Barrio, E 1999. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 83 (1) 61-67.
- Gonzalez-Quintela, A., Dominguez-Santalla, M.J., Perez, L.F., Vidal, C., Lojo, S., Barrio, E 2000. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *Cytokine.* 12 (9) 1437-1440.
- Green, A.I., 2006. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *J. Clin. Psychiatry.* 67 (Suppl 7) 31-35.
- Halpern JH, Sholar MB, Glowacki J, Mello NK, Mendelson JH, Siegel AJ. 2003. Diminished interleukin-6 response to proinflammatory challenge in men and women after intravenous cocaine administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (3) 1188-1193.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987 The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13 (2) 261-276.
- Latvala, J., Hietala, J., Koivisto, H., Jarvi, K., Anttila, P., Niemela, O., 2005. Immune responses to ethanol metabolites and cytokine profiles differentiate alcoholics with or without liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 100 (6) 1303-1310.

- Lin, A., Kenis, G., Bignotti, S., Tura, G.-J.B., De Jong, R., Bosmans, E., Pioli, R., Altamura, C., Scharpe, S., Maes, M., 1998. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr. Res.* 32 (1) 9-15.
- Maes, M., Bosmans, E., Kenis, G., De Jong, R., Smith, R.S., Meltzer, H.Y., 1997. In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 26 (2-3) 221-225.
- Maes, M., Bocchio Chiavetto, L., Bignotti, S., Tura, G.-j. B., Pioli, R., Boin, F., Kenis, G., Bosmans, E., De Jongh, R., Lin, A., Racagni, G., Altamura, C.A., 2000. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 10 (2) 119-124.
- Meier, A.C., Bobbioni, E., Gabay, C., Assimacopoulos-Jeannet, F., Golay, A., Dayer, J.-M. 2002. IL-1 Receptor antagonist levels are increased in human obesity : A possible link to the resistance to leptin ? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (3) 1184-1188.
- Naudin, J., Capo, C., Giusano, B., Mege, J.L., Azorin, J.M., 1997. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr. Res.* 26 (2-3) 227-233.
- Naudin, J., Mège, J.L., Azorin, J.M., Dassa, D., 1996. Elevated circulating levels of IL-6 in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 20 (3) 269-273.
- Nicolaou, C., Chatzipanagiotou, S., Tzivos, D., Tzavellas, E.O., Boufidou, F., Liappas, I.A., 2004. Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease. *Alcohol.* 32 (3) 243-247.

- Pace, T.W., Mletzko, T.C., Alagbe, O., Musselman, D.L., Nemeroff, C.B., Miller, A.H., Heim, C.M., Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry* 163 (9) 1630-1633.
- Potvin, S., Stip, E., Lipp, O., Mancini-Marié, A., Élie, R., Roy, M-A., Demers, M-F., Roy, M-C., Bouchard, R-H., Gendron, A., 2006. Quetiapine in patients with schizophrenia-spectrum and comorbid substance use disorder: an open-label trial. *Current Med. Res. Opin.* 22 (7) 1277-1285.
- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA.* 264 (19) 2511-2518.
- Sobell, L.C., Sobell, M.B. 1992. Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption; in: Littren RZ, Allen JP, editors. *Measuring alcohol consumptions: psychosocial and biochemical methods.* Towota: Humana Press. 41-72.

Table 1

Baseline plasma concentrations of IL-6 and IL-1RA in schizophrenia patients with comorbid SUD, relative to normal controls

Plasma cytokines	Patients at baseline (n=29)	Normal controls (n=28)	Statistics (ANOVA)
IL-6 (pg/ml)	1.278 ± 1.117	0.729 ± 0.438	F= 5.889 (p= 0.019)
IL-1RA (pg/ml)	376 ± 366	59 ± 26	F= 20.987 (p= 0.0001)

SUD=substance use disorder

Values of cytokine concentrations are mean ± standard deviation.

Table 2

Changes of plasma IL-6 and IL-1RA in schizophrenia patients with comorbid SUD during treatment with quetiapine (n=24)

Cytokines	Week 0 (Baseline)		Week 6		Week 12		ANOVA	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	F	p-value
IL-6 (pg/ml)	1.362	1.187	1.689	1.597	1.197	1.027	1.927	0.157
IL-1RA (pg/ml)	398	399	320	385	393	385	0.520	0.598

SUD=substance use disorder

SD=standard deviation

Table 3

Relationship between plasma cytokine concentrations and variables of psychiatric symptoms or substance use disorder in schizophrenia patients with comorbid SUD at baseline (n=29)

Cytokines	Variables	Pearson correlation, r coefficient	p-value
IL-6	PANSS positive	0.096	0.620
	PANSS negative	0.166	0.391
	PANSS general	0.276	0.147
	Depression	0.408	0.028*
	PAL	0.121	0.532
	Alcohol use	0.704	0.0001*
	Cannabis use	-0.316	0.095
IL-1RA	PANSS positive	0.047	0.808
	PANSS negative	0.050	0.771
	PANSS general	0.197	0.307
	Depression	-0.044	0.820
	PAL	0.455	0.013*
	Alcohol use	0.104	0.591
	Cannabis use	-0.085	0.662

* Significant correlations between cytokines and the indicated variables (p<0.05)

SUD = substance use disorder

PANSS = positive and negative syndrome scale

PAL = paired associates learning

CHAPITRE 4

DISCUSSION GÉNÉRALE

4.1 Méta-analyse du dérèglement des cytokines inflammatoires chez les schizophrènes non toxicomanes

La schizophrénie est une maladie mentale grave dont les causes biologiques ne sont pas encore bien connues. À cet effet il y a eu plusieurs hypothèses dont le déséquilibre du réseau des cytokines Th1/Th2 au profit de la réponse Th2 et l'augmentation des cytokines inflammatoires dans la schizophrénie. Mais, parmi les études présentées dans la littérature, les résultats sont souvent contradictoires. De plus, on ignore encore le statut immunitaire et les altérations possibles du réseau des cytokines chez les patients qui ont un double diagnostic de schizophrénie et de toxicomanie, alors que cette comorbidité touche près de la moitié de tous les patients schizophrènes. Aussi, nous avons procédé d'abord à une méta-analyse des études sur les cytokines chez les schizophrènes non toxicomanes dans le but de vérifier l'hypothèse du dérèglement des cytokines inflammatoires et du déséquilibre Th1/Th2 chez ces patients (article 1). Ensuite, nous avons exploité les résultats de notre méta-analyse pour choisir deux marqueurs appropriés du déséquilibre des cytokines inflammatoires chez les patients avec un double diagnostic (article 2). Les résultats de la méta-analyse montrent qu'il n'y a pas d'effets significatifs sur la production

d'INF- γ (prototype Th1) et d'IL-4 (prototype Th2) chez les patients schizophrènes comparativement aux volontaires sains. Cette méta-analyse ne confirme donc pas l'hypothèse du déséquilibre Th1/Th2 au profit de la réponse Th2. Par contre les cytokines inflammatoires (notamment l'IL-1RA, l'IL-6, le sIL-2R et l'IL-8) sont augmentées chez les schizophrènes. Cela suggère l'activation de la réponse inflammatoire dans la schizophrénie. Parmi les cytokines, l'IL-1RA et l'IL-8 sont les plus consistantes, probablement à cause de l'homogénéité dans les études. Par contre les autres cytokines (IL-6, sIL-2R) présentent une grande hétérogénéité dans les études. Cette hétérogénéité s'explique surtout par la méthode de dosage des cytokines (in vivo ou in vitro), les différences ethniques des sujets étudiés, les types de médication (sujets traités aux antipsychotiques versus sujets non traités), l'âge et le gain de poids, des facteurs pouvant influencer le système immunitaire. Alors nous avons effectué une analyse de régression pour chaque cytokine en utilisant dans chacune des études l'âge moyen des patients comme variable explicative. Il n'y avait pas de relation entre l'âge et les cytokines. En ce qui concerne le gain de poids, peu d'études ont mentionné l'indice de masse corporelle des patients. Par conséquent les données étaient insuffisantes pour faire une méta-analyse. On remarque aussi que l'IL-6 et le sIL-2R ont le plus grand nombre d'études comparativement à l'IL-1RA et l'IL-8. Suite aux sous analyses effectuées, il en découle que l'augmentation des niveaux de sIL-2R dans la schizophrénie est directement reliée à la médication et non à la maladie contrairement à l'IL-6 où ses altérations sont complètement reliées à la maladie elle-même et non à la médication. Quant à l'IL-1RA et l'IL-8, ils ne semblent pas être reliés à la médication.

Nous avons choisi de débiter notre étude avec l'IL-6 (cytokine proinflammatoire) et l'IL-1RA (cytokine anti-inflammatoire), parce qu'elles

représentent bien les deux facettes indissociables de toute réponse inflammatoire, et elles sont parmi les cytokines pour lesquelles les résultats sont les plus consistants.

4.2 Cytokines inflammatoires chez les schizophrènes et toxicomanes

4.2.1 Effets de la quétiapine sur les variables cliniques

Les patients schizophrènes et toxicomanes étaient préalablement traités avec différents antipsychotiques. La quétiapine a été introduite graduellement à partir de la semaine 0 à la semaine 6. De la semaine 6 à la semaine 12, tous les patients étaient stabilisés sous quétiapine. Les résultats montrent une amélioration des symptômes positifs et négatifs, de la dépression, du déficit cognitif et une diminution de la consommation de drogue au cours du traitement (Potvin et al., 2006). Cela confirme les travaux antérieurs qui ont démontré que la quétiapine a une grande efficacité contre les symptômes positifs/négatifs et cognitifs (Kasper et al., 2001). La consommation chronique d'alcool résulte à des hallucinations qui sont semblables aux hallucinations auditives et aux désillusions observées dans la schizophrénie. Le développement d'hallucinations chez les alcooliques chroniques a été relié à une hyperactivité dopaminergique, une dysfonction qui est aussi décrite dans la schizophrénie (Soyka, 2000). De plus la consommation de cocaïne entraîne une augmentation de la neurotransmission des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine et adrénaline) en inhibant leur récapture (Meyer et Quenzer, 2005). Le traitement avec les antipsychotiques atypiques (telle que la quétiapine) a pour effet de diminuer la neurotransmission dopaminergique en bloquant les récepteurs dopaminergiques incluant les récepteurs D₂. La quétiapine en plus de bloquer les récepteurs D₂, antagonise les récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2c}, 5-HT₆ et 5-HT₇ et est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} (Kasper et al., 2001). Sachant que le traitement avec la quétiapine

a diminué à la fois les symptômes de la schizophrénie et l'abus de drogues, cela suggère que la schizophrénie et la toxicomanie ont des mécanismes pathophysiologiques communs sur lesquels agit la quétiapine. Toutefois, il est possible que les effets bénéfiques de la quétiapine sur les symptômes de la schizophrénie et l'abus de substances passent par des mécanismes totalement indépendants. Des études plus approfondies permettront de vérifier ces hypothèses.

4.2.2 Concentrations plasmatiques d'IL-6 et d'IL-1RA

Les concentrations d'IL-6 et d'IL-1RA ont été mesurées chez les schizophrènes et toxicomanes traités avec la quétiapine pour une période de 12 semaines. Les patients qui étaient préalablement traités avec la clozapine ont été exclus de l'étude, parce que la quétiapine et la clozapine ont des propriétés pharmacologiques semblables en termes d'affinité pour les récepteurs de neurotransmetteurs (Meltzer et al., 2003). Les résultats montrent que l'IL-6 et l'IL-1RA sont élevées dans le plasma des schizophrènes et toxicomanes d'environ 2 fois et 6 fois respectivement. Ces résultats sont semblables à ceux des travaux portant sur les schizophrènes sans toxicomanie où les concentrations plasmatiques d'IL-6 augmentent d'une part jusqu'à 3 fois (Maes et al., 1997; van Kammen et al., 1999; Zhang et al., 2002, 2004; Haack et al., 1999) et d'autre part de 7 à 16 fois (Maes et al., 2000; Naudin et al., 1997; Lin et al., 1998). Les études sur l'IL-1RA chez les schizophrènes non toxicomanes montrent des augmentations jusqu'à 2 fois (Maes et al., 1997, 2000; Naudin et al., 1997; Haack et al., 1999) par rapport aux volontaires sains. On remarque que dans les premières études portant sur les schizophrènes non toxicomanes, l'ordre d'augmentation des taux d'IL-6 correspond à nos résultats contrairement aux secondes études où les niveaux d'augmentations sont nettement supérieurs aux nôtres. Concernant l'IL-1RA, on remarque que l'ordre

d'augmentation est inférieur à celui de nos résultats. Ces discordances pourraient s'expliquer par le fait que l'augmentation de la production des cytokines chez les schizophrènes est reliée à la durée de la maladie, à l'âge, et au traitement (Naudin et al., 1997; Schwarz et al., 2001a). Au cours du traitement avec la quétiapine, il n'y a pas eu de changements dans la production d'IL-6 et d'IL-1RA. Leurs concentrations sont restées élevées par rapport aux volontaires sains. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les antipsychotiques peuvent entraîner l'augmentation de la production des cytokines inflammatoires incluant IL-6 et IL-1RA (Maes et al., 1997, 2000 ; Naudin et al., 1997). Mais, il a été démontré que les antipsychotiques atypiques (telle que la quétiapine) diminuent les niveaux d'IL-6 (Altschuler et Kast, 2005). Il est donc possible que les effets observés chez les patients de cette étude soient la combinaison des effets de la schizophrénie et des médicaments antipsychotiques. Ces effets sont probablement opposés sur l'IL-6 et additifs ou synergiques sur l'IL-1RA. Des travaux additionnels seront nécessaires pour mieux connaître les effets des médicaments antipsychotiques sur les cytokines inflammatoires.

Par ailleurs les antipsychotiques ont pour effets secondaires d'entraîner une prise de poids chez les patients. Des groupes de recherche ont démontré que le tissu adipeux chez les sujets souffrant d'obésité entraîne une augmentation de la production des cytokines inflammatoires incluant l'IL-6 et l'IL-1RA (Bastard et al., 2000 et Meier et al., 2002). Nous avons calculé l'indice de masse corporelle (IMC) des patients versus les volontaires sains afin de vérifier si l'augmentation des cytokines n'est pas due à un gain de poids. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différences significatives entre l'IMC des patients (26 kg/m^2) versus celui des volontaires sains (23 kg/m^2). Selon l'organisation mondiale de la santé l'indice de masse corporelle est reparti comme suit: $\text{IMC} < 18$ (maigreur), $18 < \text{IMC} < 25$ (poids

santé), $25 < \text{IMC} < 30$ (surpoids), $30 < \text{IMC} < 35$ (obésité classe I), $35 < \text{IMC} < 40$ (obésité classe II) et $\text{IMC} \geq 40$ (obésité classe III). On remarque que nos patients schizophrènes et toxicomanes ont un IMC légèrement supérieur au poids santé, mais non significatif par rapport aux volontaires sains. Par conséquent l'augmentation des taux des cytokines ne peut s'expliquer par un surpoids chez les patients. De plus, lorsqu'on analyse les résultats en prenant l'IMC comme covariable, les cytokines restent significativement élevées chez les patients versus les contrôles. De ce fait, nos résultats suggèrent que les effets bénéfiques de la quétiapine sur les symptômes de la schizophrénie et la consommation de drogues ne sont pas reliés à la modulation de la production des cytokines, dans les conditions de cette étude.

4.2.3 Études de corrélations entre les taux des cytokines inflammatoires et les variables cliniques

4.2.3.1 Corrélation positive entre l'IL-6 et la dépression

On observe une corrélation positive entre les taux d'IL-6 et la dépression chez les schizophrènes et toxicomanes. Des études antérieures avaient démontré des taux élevés d'IL-6 chez les sujets souffrant de dépression, sans histoire de schizophrénie ni de toxicomanie (Basterzi et al., 2005; Sluzewska et al., 1996). La schizophrénie a été associée au stress et à des états anxio-dépressifs (Addington et Duchak, 1997). Des travaux antérieurs sur des sujets souffrant de dépression majeure versus des sujets sains, ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques d'IL-6 durant l'exposition au test de stress social dans les deux groupes de sujets. Quatre vingt dix minutes après l'exposition à un stress psychosocial, les niveaux d'IL-6 étaient plus élevés chez les patients avec dépression majeure que les sujets sains (Pace et al., 2006). L'équipe de Bierhaus et collaborateurs (2003) a démontré à partir

des modèles animaux que le stress induit une cascade de signaux intra-cellulaires incluant l'activation de la voie des MAPKinases et l'activation de NF- κ B. Ces mêmes travaux ont montré que l'activation de NF- κ B conduit à l'athérosclérose. D'autres études cliniques et expérimentales ont démontré que la diminution du stress psychosocial par les antagonistes β -adrénergiques conduit à la réduction de la mortalité cardiovasculaire (Blumenthal et al., 2002; Denollet et Brutsaert, 2001). Les mécanismes des effets observés peuvent être reliés à des changements dans la fonction neuroendocrine incluant l'augmentation des réponses du système nerveux sympathique et/ou l'altération de la régulation du feedback des glucocorticoïdes (Pace et al., 2006; Bierhaus et al., 2003). En effet, l'activation du système nerveux sympathique entraîne une augmentation des réponses inflammatoires. De plus, les patients souffrant de dépression majeure ont montré une augmentation des réponses du système nerveux sympathique face au stress. De même les altérations du feedback des glucocorticoïdes lequel joue un important rôle dans la modulation négative des réponses inflammatoires, ont été décrites dans la dépression majeure (Pace et al., 2006; Bierhaus et al., 2003). Le stress provoque une augmentation de la coexpression de l'arginine-vasopressine (AVP) et de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) dans les neurones terminaux (Merali et al., 2006). L'AVP plasmatique était élevé chez les patients déprimés avec intention de se suicider (Inder et al., 1997).

On commence à éclaircir les liens entre cytokines, stress et dépression (Anisman et al., 2005). En effet, les agents de stress sont connus pour leur capacité d'affecter l'activité des neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine et sérotonine) dans les régions du cerveau impliquées dans la dépression (Anisman et al., 1991). De plus les cytokines sont capables d'affecter l'activité des monoamines dans certaines régions du cerveau entraînant ainsi des symptômes dépressifs (Hayley et al., 2003).

L'administration systémique d'IL-1 β et de TNF- α augmente l'activité de la noradrénaline et de la sérotonine dans l'hypothalamus (Lacosta et al., 1998, 1999 ; Brebner et al., 2000), dans le cortex préfrontal et l'hippocampe (Brebner et al., 2000 ; Dunn, 2001). Le traitement avec l'IL-6 ou le TNF- α augmente l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HPA) (Hayley et al., 1999 ; Brebner et al., 2000). Le prétraitement avec l'IL-1RA bloque l'altération de la noradrénaline hypothalamique et l'hormone corticotrope (ACTH) plasmatique augmente (Shintani et al., 1995). Plusieurs études ont rapporté une altération des cytokines chez les sujets déprimés (Maes et al., 1999 ; Griffiths et al., 2000 ; Nishida et al., 2002). De plus les traitements avec les anti-dépresseurs entraînent une réduction des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IFN- γ) et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) (Kenis et Maes, 2002). Nos résultats suggèrent que la schizophrénie et la dépression ont des mécanismes pathophysiologiques communs impliquant le stress.

4.2.3.2 Corrélation positive entre l'IL-6 et l'abus d'alcool

Parmi nos études de corrélation entre les substances d'abus et la production de cytokines, seule l'IL-6 est positivement corrélée avec l'alcool. Cela s'explique surtout par le fait que l'alcool est une drogue pro-inflammatoire et, sa consommation entraîne l'augmentation de la production des cytokines inflammatoires dont l'IL-6, soit 2 à 4 fois plus élevées que les contrôles (Gonzalez-Quintela et al., 1999, 2000; Nicolaou et al., 2004 ; Latvala et al., 2005). On remarque que ces ordres d'augmentation vont dans le même sens que nos résultats. En ce qui concerne l'IL-1RA, nos résultats ne montrent pas de corrélations significatives avec l'abus d'alcool. Il y a très peu d'études sur l'IL-1RA chez les alcooliques. Une étude récente réalisée en Chine a démontré que le polymorphisme du gène d'IL-1RA est

légèrement plus élevé chez les alcooliques (98%) par rapport aux contrôles (93%) (Chen et al. 2005). En plus de l'IL-6, les autres cytokines inflammatoires qui sont augmentées chez les alcooliques sont l'IL-2, l'IL-8, l'IL-10, l'IL-12 et le TNF- α (Gonzalez-Quintela et al., 1999, 2000; Nicolaou et al., 2004 ; Latvala et al., 2005).

Il n'y a pas de corrélations entre le cannabis et la production des cytokines chez les patients de cette étude. Cela peut s'expliquer en partie par la taille de l'échantillon ($n = 18$) qui est petite pour faire des statistiques. Donc, il serait intéressant d'augmenter le nombre de patients pour favoriser les analyses statistiques.

4.2.3.3 Corrélation positive entre l'IL-1RA et la cognition

Certaines études ont associé l'augmentation de la production d'IL-6 au déficit cognitif. Il y avait une corrélation négative entre les taux d'IL-6 et la fonction exécutive (Meyers et al., 2005). Le groupe de Braida et al. (2004) a montré dans un modèle de souris IL-6 knock-out (KO) une réduction des erreurs de mémoire comparativement aux souris Wild-Type. D'autres études ont montré qu'en injectant l'IL-1RA recombinant dans un modèle expérimental de dommages du cerveau, le déficit cognitif est atténué (Sanderson et al., 1999). Dans notre étude seule l'IL-1RA montre une corrélation positive avec le déficit cognitif (mémoire exécutive). Notre étude semble contredire les résultats de Sanderson et al. (1999). Cela pourrait s'expliquer par le fait que Sanderson et collaborateurs (1999) ont utilisé un modèle animal (le rat) de dommage du cerveau qui est différent de la schizophrénie chez l'humain. Pour que ces résultats soient comparables, il faudrait utiliser un modèle animal de schizophrénie pour évaluer l'effet de l'IL-1RA recombinant sur le déficit cognitif. Sachant que la plupart des études ont associé l'IL-6 à la cognition, on s'est posé la question de savoir pourquoi dans notre cas l'IL-6 n'est pas corrélée à la cognition. Cela pourrait probablement s'expliquer par les faibles niveaux

d'augmentation de la production d'IL-6 (environ 2 fois) contrairement à l'IL-1RA (environ 6 fois).

4.3 Conclusion et perspectives futures

Ces résultats témoignent de l'activation de la réponse inflammatoire chez les patients schizophrènes et toxicomanes. Sachant que seul l'alcool est positivement corrélé avec l'IL-6, l'augmentation des cytokines inflammatoires (IL-6 et IL-1RA) ne s'explique qu'en partie par l'abus d'alcool. Cela suggère que les taux élevés des cytokines constituent une composante intrinsèque de la schizophrénie. Dans les études futures et en cours dans notre laboratoire, il serait intéressant d'une part de doser les autres cytokines inflammatoires mentionnées dans les résultats de la méta-analyse (notamment l'IL-8 et le récepteur soluble d'IL-2) ; d'autre part d'explorer le lien entre la schizophrénie et certaines maladies auto-immunes en dosant les cytokines qui sont reliées à l'auto-immunité, telle que l'IL-17 (Tato et O'Shea, 2006). Tout récemment, il a été démontré que cette cytokine est produite principalement par une nouvelle population de cellules T nommée Th 17. Ces cellules nécessitent la présence à la fois d'IL-6 et de TGF- β 1 pour leur différenciation et d'IL-23 pour leur prolifération (Tato et O'shea, 2006).

Il est important de mentionner que dans cette étude les patients schizophrènes et schizo-affectifs ont été considérés dans un même groupe pour faire nos analyses statistiques sur la production des cytokines et les corrélations avec les variables cliniques. Il serait intéressant dans la suite du projet avec un nombre plus grand de patients, de distinguer ces deux groupes de patients pour des analyses plus complètes.

Ce projet de maîtrise donne de bonnes indications sur le dérèglement des cytokines inflammatoires en périphérie dans la schizophrénie. Ces résultats peuvent être complétés en dosant ces mêmes cytokines inflammatoires dans le liquide céphalo-rachidien des patients schizophrènes et toxicomanes. On suggère aussi d'utiliser un modèle animal de schizophrénie chez lequel plusieurs paramètres peuvent être simultanément vérifiés telles que : la production des cytokines inflammatoires au niveau central, la survie des cellules nerveuses dans les régions du cerveau impliquées dans la schizophrénie (l'hippocampe, le cortex préfrontal). À partir des données recueillies, on pourra faire des études de corrélation. Il serait aussi intéressant d'exposer ce modèle animal de schizophrénie à certaines drogues tels que le cannabis et l'alcool afin d'obtenir un modèle animal à la fois schizophrène et toxicomane. À ce modèle, on pourrait associer un traitement avec un antipsychotique atypique telle que la quétiapine et mesurer les paramètres mentionnés ci-haut.

Les travaux de Poulin et collaborateurs (2003) ont montré un déséquilibre du sommeil chez les schizophrènes naïfs au traitement neuroleptique. La latence du sommeil, la durée et la densité des mouvements rapides des yeux étaient négativement corrélées avec les mesures cliniques de la schizophrénie. À partir de ces résultats, ils suggèrent que la physiologie du sommeil a des mécanismes communs avec les symptômes de la schizophrénie (Poulin et al. 2003). La même équipe a montré par une méta-analyse que le déséquilibre du sommeil chez les schizophrènes n'est pas nécessairement une conséquence des traitements avec les neuroleptiques, suggérant que ce déséquilibre est une composante intrinsèque de la schizophrénie (Chouinard et al. 2004). D'autres études suggèrent que les cytokines jouent un rôle dans la régulation du sommeil (Kapsimalis et al., 2005). Plusieurs cytokines, notamment l'IL-1, l'IL-2, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-18 et le TNF- α augmentent

le sommeil lent ou sommeil non-REM (non-rapid eye movement ou NREM) (Mills et al., 2004 ; Baker et al., 2005 ; Vgontzas et al., 1999). Par contre l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13 et le TGF- β inhibent les sommeil NREM (Mills et al., 2004). Alors, il serait intéressant dans une étude future de vérifier s'il y a un lien entre le déséquilibre du sommeil et le dérèglement des cytokines inflammatoires chez les patients schizophrènes et toxicomanes.

En conclusion, ce projet a permis de montrer une dérégulation de la production des cytokines inflammatoires chez les patients ayant le double diagnostic de schizophrénie et de toxicomanie. L'amélioration des symptômes cliniques de la schizophrénie et de l'abus de substances suite au traitement avec la quétiapine n'est pas relié à la production des cytokines. Sachant que les cytokines ont été dosées seulement douze semaines après l'introduction de la quétiapine, on peut poser la question de savoir ce qu'il en est au delà des douze semaines. Il est possible que les effets de la quétiapine sur la production des cytokines apparaissent plus tard durant le traitement. Des études additionnelles comparant les schizophrènes non toxicomanes et les toxicomanes non schizophrènes permettront de mieux comprendre le rôle de la dérégulation du réseau des cytokines dans ces deux pathologies.

CHAPITRE 5

RÉFÉRENCES

- Abi-Saab, WM, Bubser M, Roth RH, Deutch AY. 1999. 5-HT₂ receptor regulation of extracellular GABA levels in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacol.* 20: 92–96.
- Addington J, Addington D. 2001. Impact of an early psychosis program on substance use. *Psychiatr Rehabil J.* 25: 60-67.
- Addington J, Duchak V. 1997. Reasons for use in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 96: 329-333.
- Addington J, Duchak V. 1997. Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 96: 329-333.
- Akiyama K. 1999. Serum levels of soluble IL-2 receptor α , IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res.* 37: 97-106.
- Altschuler EL, Kast RE. 2005. Using histamine (H₁) antagonists, in particular atypical antipsychotics, to treat anemia of chronic disease via interleukin-6 suppression. *Med Hypotheses.* 65: 65-67.
- Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S. 2005. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Curr Pharm Des.* 11: 963-972.

- Anisman H, Zalcman S, Shanks N, Zacharko RM. 1991. Multisystem regulation of performance deficits induced by stressors: an animal model of depression, In: Boulton A, Baker G and Martin-Iverson M. eds, *Neuromethods*. V. 19: *Animal Models of Psychiatry, II* (Humana Press, New Jersey), pp. 1–59.
- Arolt V, Rothermundt M, Wandinger KP, Kirchner H. 2000. Decreased in vitro production of interferon-gamma and interleukin-2 in whole blood of patients with schizophrenia during treatment. *Mol Psychiatry*. 5: 150-158.
- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B. 2003. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand*. 108: 208-214.
- Avustin B, Wraber B, Tavcar R. 2005. Increased Th1 and Th2 immune reactivity with relative Th2 dominance in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Croat Med J*. 46: 268-274.
- Baigent M, Holme G, Hafner RJ. 1995. Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 29: 69-74.
- Baker FC, Shah S, Stewart D, Angara C, Gong H, Szymusiak R, Opp MR, McGinty D. 2005. Interleukin 1beta enhances non-rapid eye movement sleep and increases c-Fos protein expression in the median preoptic nucleus of the hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 288: R998-R1005.
- Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD. 1997. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med*. 156: 1606-1613.
- Bastard J-P, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. 2000. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and

- subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 85 : 3338-3342.
- Basterzi AD, Aydemir Ç, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, Göka E. 2005. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol*. 20: 473-476.
- Benyamina A. 2005. le cannabis et les autres drogues. Solar. (ISBN 2-263-03904X).
- Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, Ferstl R, von Eynatten M, Wendt T, Rudofsky G, Joswig M, Morcos M, Schwaninger M, McEwen B, Kirschbaum C, Nawroth PP. 2003. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 100: 1920-1925.
- Bland CJ, Meurer LN, Maldonado G. 1995. A systematic approach to conducting a non-statistical meta-analysis of research literature. *Acad Med*. 70: 642-653.
- Blumenthal J A, Babyak M, Wei J, O'Connor C, Waugh R, Eisenstein E, Mark D, Sherwood A, Woodley P S, Irwin R J, Reed G. 2002. Usefulness of psychosocial treatment of mental stress-induced myocardial ischemia in men. *Am J Cardiol*. 89: 164–168.
- Braida D, Sacerdote P, Panerai AE, Bianchi M, Aloisi AM, Iosue S, Sala M. 2004. Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice. *Behav Brain Res*. 153: 423-429.
- Brebner K, Hayley S, Zacharko R, Merali Z, Anisman H. 2000. Synergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha: central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacol*. 22: 566-580.

- Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F. 1992. Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Arch Gen Psychiatry*. 49: 921-926.
- Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, Perrin M, Gorman JM, Susser ES. 2004a. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 161: 889-895.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES. 2004b. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 61: 774-780.
- Brown AS, Susser ES. 2002. In utero infection and adult schizophrenia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 8: 51-57.
- Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES. 2001. A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 49: 473-486.
- Brown AS. 2006. Prenatal Infection as a Risk Factor for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 32: 200-202.
- Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP Jr, Liu L, Babulas VP, Susser ES. 2005. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*. 162: 767-773.
- Bryan S, Campbell LA, Dunbar L, Stewart P, Sales P, Scott G, Walsh P. Rapport sur les maladies mentales au Canada. Agence de la santé publique du Canada. Dernière mise à jour, octobre 2002. [En ligne] (Document consulté le 15 octobre 2006) «http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/miic-mmec/index_f.html»

- Buchanan RW, Vladar K, Barta, PE, Pearlson GD. 1998. Structural Evaluation of the Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 155: 1049-1055.
- Cannon TD, van Erp TG, Huttunen M, Lonnqvist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjold-Nordenstam CG, Gur RE, Yan M. 1998. Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls. *Arch Gen Psychiatry*. 55 : 1084-1091.
- Cavaillon JM. 1993. *Les cytokines*. Masson: Paris.
- Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Adorni A, Pegoraro M, Bosis S, Colombo F, Trabattoni D, Zagliani A, Clerici M. 2002. Cytokine profiles in schizophrenic patients treated with risperidone: a 3-month follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 26: 33-39.
- Chen WX, Xu GY, Yu CH, Wang P, Yu M, Xu P, Liu YS, Li YM. 2005. Correlation of polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene intron 2 with alcoholic liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 4: 41-45.
- Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. 2004. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 30: 957-967.
- Compton MT, Furman AC, Nadine J, Kaslow NJ. 2004a. Cannabis dependence among African American first-episode schizophrenia-spectrum disorder patients. *Drug and Alcohol Dependence* 76: 311–316.
- Compton MT, Furman AC, Kaslow NJ. 2004b. Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophr Res*. 71: 61– 64.
- D'Agostino RB, Weintraub M. 1995. Meta-analysis: a method for synthesizing research. *Clin Pharmacol Therapeut*. 58: 605-616.

- Denollet J, Brutsaert DL. 2001. Reducing emotional distress improves prognosis in coronary heart disease: 9-year mortality in a clinical trial of rehabilitation. *Circulation* 104: 2018–2023.
- Dépatie L, Lal S. 2001. Apomorphine and the dopamine hypothesis of schizophrenia: a dilemma? *J Psychiatr Neurosci*. 26 : 203-220.
- Dersimonian R, Laird N. 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 7: 177-188.
- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Yolken RH. 2003. Reduction of symptoms by valacyclovir in cytomegalovirus-seropositive individuals with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 160: 2234-2236.
- Dinarello CA. 2005. The many worlds of reducing interleukin-1. *Arthritis Rheum*. 52: 1960-1967.
- Dunn AJ. 2001. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry, In: Ader, R., Felten, D.L. and Cohen, N., eds, *Psychoneuroimmunology V*. 2 (Academic Press, New York) Vol. 2, pp. 649–666.
- Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen C-Y, Agerbo E, Mortensen PB. 2006. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of danish national registers. *Am J Psychiatry* 163: 521-528.
- Ebrinc S, Top C, Oncul O, Basoglu C, Cavuslu S, Cetin M. 2002. Serum interleukin-1 alpha and interleukin-2 levels in patients with schizophrenia. *J Int Med Res*. 30: 314-317.
- Feng J, Cai X, Zhao J, Yan Z. 2001. Serotonin receptors modulate GABA (A) receptor channels through activation of anchored protein kinase C in prefrontal cortical neurons. *J. Neurosci*. 21: 6502– 6511.

- Gentile S. 2006. Long-term treatment with atypical antipsychotics and risk of weight gain. *Drug Saf.* 29: 303-319.
- Glenthøj BY, Mackeprang T, Svarer C, Rasmussen H, Pinborg LH, Friberg L, Baare W, Hemmingsen R, Videbaek, C. 2006. Frontal Dopamine D2/3 Receptor Binding in Drug-Naïve First-Episode Schizophrenic Patients Correlates with Positive Psychotic Symptoms and Gender. *Biol Psychiatry.* 60: 621-629.
- Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Lojo S, Perez LF, Otero-Anton E, Gude F, Barrio E., 1999. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 83: 61-67.
- Gonzalez-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Perez LF, Vidal C, Lojo S, Barrio E. 2000. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *Cytokine.* 12: 1437-1440.
- Griffiths J, Ravindran AV, Merali Z, Anisman H. 2000. Dysthymia: a review of pharmacological and behavioral factors. *Mol Psychiatry.* 5: 242-261.
- Gut-Fayand A, Dervaux A, Olié J-P et al. 2001. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatr Res.* 102: 65-72.
- Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, Kraus T, Kuhn M, Schuld A, Pollmacher T. 1999. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *J Psychiatr Res.* 33: 407-418.
- Hayley S, Merali Z, Anisman H. 2003. Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stress.* 6: 19-32.

- Halpern JH, Sholar MB, Glowacki J, Mello NK, Mendelson JH, Siegel AJ. 2003. Diminished interleukin-6 response to proinflammatory challenge in men and women after intravenous cocaine administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 1188-1193.
- Hambrecht M, Hafner H. 2000. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Aust N Z J Psychiatry.* 34: 468-475.
- Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. 2005. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull.* 31: 608–612.
- Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Hoschl C. 2006. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs.* 20: 389-409.
- Howard R, Castle D, Wessely S, Murray R. 1994. A comparative study of 470 cases of early-onset and late-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 164: 127- 128.
- Inder WJ, Donald RA, Prickett TC, Frampton CM, Sullivan PF, Mulder RT, et al. 1997. Arginine vasopressin is associated with hypercortisolemia and suicide attempts in depression. *Biol Psychiatry.* 42: 744 –747.
- Kabinoff GS, Toalson PA, Healey KM, McGuire HC, Hay DP. 2003. Metabolic Issues with Atypical Antipsychotics in Primary Care: Dispelling the Myths. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry.* 5: 6-14.
- Kaminska T, Wysocka A, Marmurowska-Michalowska H, Dubas-Slemp H, Kandefers-Szerszen M. 2001. Investigation of serum cytokine levels and cytokine production in whole blood cultures of paranoid schizophrenic patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 49: 439-445.

- Kapsimalis F, Richardson G, Opp MR, Kryger M. 2005. Cytokines and normal sleep. *Curr Opin Pulmon Med.* 11: 481-484.
- Kapur S. 1998. A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons from PET imaging. *Mol Psychiatry.* 3: 135-140.
- Kasper S, Tauscher J, Heiden A. 2001. Quetiapine: efficacy and tolerability in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol. Suppl 4:* S405-413.
- Kenis G, Steinbusch H, De Baets M, Maes M. 2003. Influence of antidepressants on intracellular levels of cyclic adenosine monophosphate in human peripheral blood mononuclear cells. *Eur Neuropsychopharmacol.* 13: 53-56.
- Kivircik BB, Alptekin K, Caliskan S, Comlekci A, Oruk G, Tumuklu M, Kurklu K, Arkar H, Turk A, Caliskan M, Yesil S. 2003. Effect of clozapine on serum leptin, insulin levels, and body weight and composition in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 27: 795-799.
- Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. 2001. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med.* 111: 716-723.
- Koller EA, Doraiswamy PM. 2002. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy.* 22: 841-852.
- Kronfol Z, Remick DG. 2000. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry.* 157: 683-694.
- Lacosta S, Merali Z, Anisman H. 1998. Influence of interleukin-1 on exploratory behaviors, plasma ACTH and cortisol, and central biogenic amines in mice. *Psychopharmacol.* 137: 351-361.
- Lacosta S, Merali Z, Anisman H. 1999. Behavioral and neurochemical consequences of lipopolysaccharide in mice: anxiogenic-like effects. *Brain Res.* 818: 291-303.

- Laruelle M, Abi-Dargham A. 1999. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol.* 13: 358-371.
- Latvala J, Hietala J, Koivisto H, Jarvi K, Anttila P, Niemela O. 2005. Immune responses to ethanol metabolites and cytokine profiles differentiate alcoholics with or without liver disease. *Am J Gastroenterol.* 100: 1303-1310.
- Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, Torrey EF, Yolken RH. 2004. Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 254: 4-8.
- Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen JM, Strub N. 2003. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 107: 331-5.
- Lin A, Kenis G, Bignotti S, Tura G-JB, De Jong R, Bosmans E, Pioli R, Altamura C, Scharpe S, Maes M. 1998. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. *Schizophr Res.* 32: 9-15.
- Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. 1994. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. *Acta Psychiatr Scand.* 89: 346-351.
- Maes M, Bosmans E, Kenis G, De Jong R, Smith RS, Meltzer HY. 1997. In vivo immunomodulatory effects of clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res.* 26: 221-225.
- Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, Tura G-jB, Pioli R, Boin F, Kenis G, Bosmans E, De Jongh R, Lin A, Racagni G, Altamura CA. 2000. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol.* 10: 119-124.

- Maes M. 1999. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol.* 461: 25–46.
- Manuila L, Manuila A, Nicoulin M. 1991. *Dictionnaire médical*. Éditions Masson. 4^e ed (ISBN 2-225-81957-2).
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JL, Fischer IA, Shenton ME. 1999. MRI Anatomy of Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 45: 1099–1119.
- Meier CA, Bobbioni E, Gabay C, Assimacopoulos-Jeannet F, Golay A, Dayer J-M. 2002. IL-1 Receptor antagonist levels are increased in human obesity : A possible link to the resistance to leptin ? *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 1184-1188.
- Merali Z, Kent P, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, Bedard T, Anisman H. 2006. Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects. *Biol Psychiatry.* 59 (7): 594-602.
- Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. 2003. Serotonin receptors : their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 27: 1159-1172.
- Meyer JS, Quenzer LF. 2005. *Drugs, the brain, and behavior*. Psychopharmacology. Sunderland, MA 01375 U.S.A. PP 445-462.
- Meyers CA, Albitar M, Estey E. 2005. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer.* 104: 788-793.
- Mills PJ, Dimsdale JE. 2004. Sleep apnea: a model for studying cytokines, sleep, and sleep disruption. *Brain Behav Immun.* 18: 298-303.

- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. 1997. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 4196-4200.
- Monshouwer K, Smit F, de Graaf R, van Os J, Vollebergh W. 2005. First cannabis use: does onset shift to younger ages? Findings from 1988 to 2003 from the Dutch National School Survey on Substance Use. *Addiction.* 100: 963-970.
- Mueller N, Riedel M, Scheppach C, et al. 2002. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159: 1029-1034.
- Muller N, Riedel M, Ackenheil M, Schwarz MJ. 1999. The role of immune function in schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 249: (Suppl 4) 62-68.
- Naudin J, Capo C, Giusano B, Mege JL, Azorin JM. 1997. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr Res.* 26: 227-233.
- Nicolaou C, Chatzipanagiotou S, Tzivos D, Tzavellas EO, Boufidou F, Liappas IA. 2004. Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease. *Alcohol.* 32: 243-247.
- Nishida A, Hisaoka K, Zensho H, Uchitomi Y, Morinobu S, Yamawaki S. 2002. Antidepressant drugs and cytokines in mood disorders. *Int Immunopharmacol.* 2: 1619-1626.
- Norton N, Williams HJ, Owen MO. 2006. An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 19: 158-164.

- Osher FC, Drake RE, Noordsy DL et al. 1994. Correlates and out-comes of alcohol use disorder among rural outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 55: 109-113.
- Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim CM. 2006. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry*. 163: 1630-1633.
- Pearlson GD, Marsh L. 1999. Structural Brain Imaging in Schizophrenia: A Selective Review. *Soc Biol Psychiatry*. 46: 627–649.
- Potvin S, Stip E, Lipp O, Mancini-Marië A, Élie R, Roy M-A, Demers M-F, Roy M-C, Bouchard R-H, Gendron A. 2006. Quetiapine in patients with schizophrenia-spectrum and comorbid substance use disorder: an open-label trial. *Curr Med Res Opin*. 22: 1277-1285.
- Potvin S, Stip E, Roy JY. 2003. Schizophrenia and addiction: An evaluation of the self-medication hypothesis. *Encephale*. 29: 193-203.
- Poulin J, Daoust AM, Forest G, Stip E, Godbout R. 2003. Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 62 : 147-153.
- Pristach CA, Smith CM. 1996. Self-reported effects of alcohol use on symptoms of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 47: 421-423.
- Purdon SE, Malla A, Labelle A, Litt W. 2001. Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol. *J Psychiatry Neurosci*. 26: 137–149.
- Raison CL, Miller AH. Brain-immune system interaction: relevance to the pathophysiology and treatment of neuropsychiatric disorders. In: Schatzberg

AF and Nemeroff CB (eds) *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, 3rd Edition. American Psychiatric Press, Inc: Washington, 2004, pp 147-162.

Regie DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. 1990.

Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 264: 2511-2518.

Salyers MP, Mueser KT. 2001. Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophr Res*. 48: 109-123.

Sanderson KL, Raghupathi R, Saatman KE, Martin D, Miller G, McIntosh TK. 1999.

Interleukin-1 Receptor Antagonist Attenuates Regional Neuronal Cell Death and Cognitive Dysfunction After Experimental Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 19 : 1118-1125.

Sanfilipo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Loneragan C, Lautin A, Feiner D, Rotrosen J, Wolkin A. 2000. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry*. 57: 471-480.

Seeman P, Tallerico T. 1999. Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry*. 156: 876-884.

Serper M, Chou JC, Allen MH, et al. 1999. Symptomatic overlap of cocaine intoxication and acute schizophrenia at emergency presentation. *Schizophr Bull*. 25: 387-394.

- Schwarz MJ, Müller N, Riedel M, Ackenheil M. 2001a. The Th2-hypothesis of schizophrenia: a strategy to identify a subgroup of schizophrenia caused by immune mechanisms. *Med. Hypotheses* 56: 483-486.
- Schwarz MJ, Chiang S, Müller N, Ackenheil M. 2001b. T-helper-1 and T-helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immun.* 15: 340-370.
- Shintani F, Nakaki T, Kanba S, Sato K, Yagi G, Shiozawa M, Aiso S, Kato R, Asai M. 1995. Involvement of interleukin-1 in immobilization stress-induced increase in plasma adrenocorticotrophic hormone and in release of hypothalamic monoamines in the rat. *J Neurosci.* 15: 1961-1970.
- Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. 1996. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatr Res.* 64: 161-167.
- Song C, Lin A, Kenis G, Bosmans E, Maes M. 2000. Immunosuppressive effects of clozapine and haloperidol: enhanced production of the interleukin-1 receptor antagonist. *Schizophr Res.* 42:157-64.
- Soyka M. 2000. Alcoholism and schizophrenia. *Addiction.* 95: 1613-1618.
- Sporn AL, Bobb AJ, Gogtay N, Stevens H, Greenstein DK, Clasen LS, Tossell JW, Nugent T, Gochman PA, Sharp WS, Mattai A, Lenane MC, Yanovski JA, Rapoport JL. 2005. Hormonal correlates of clozapine-induced weight gain in psychotic children: an exploratory study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 44: 925-933.
- Steinke JW, Borish L. 2006. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 117: S441-S445.
- Stip E, Anselmo K, Wolfe M, Lessard C, Landry P. 2006. Long-term treatment with atypical antipsychotics and risk of weight gain. *Drug Saf.* 29: 550-552.

- Strakowski SM, Tohen M, Flaum M, et al. 1994. Substance abuse in psychotic disorders: associations with affective syndromes. DSM IV Field Trial Work Group. *Schizophr Res.* 14: 73-81.
- Sugiura T, Waku K. 2002. Cannabinoid receptors and their endogenous ligands. *J Biochem.* 132: 7-12.
- Tato CM, O'Shea JJ. 2006. What does it mean to be just 17? *Nature.* 441: 166-168.
- Thomas HV, Dalman C, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P. 2001. Obstetric complications and risk of schizophrenia. Effect of gender, age at diagnosis and maternal history of psychosis. *Br J Psychiatry.* 179: 409-414.
- Van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME, Gurklis JA, Yao JK. 1999. Elevated interleukin-6 in schizophrenia. *Psychiatr Res.* 87: 129-136.
- Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. 2004. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 161: 501-506.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, Prolo P, Wong ML, Licinio J, Gold PW, Hermida RC, Mastorakos G, Chrousos GP. 1999. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 2603-2607.
- Yawata H, Yasukawa K, Natsuka S, Murakami M, Yamasaki K, Hibi M, Taga T, Kishimoto T. 1993. Structure-function analysis of human IL-6 receptor: dissociation of amino acid residues required for IL-6-binding and for IL-6 signal transduction through gp130. *EMBO J.* 12: 1705-1712.
- Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Cao LY, Shen YC. 2002. Elevated interleukin-2, interleukin-6 and interleukin-8 serum levels in neuroleptic-free schizophrenia: association with psychopathology. *Schizophr Res.* 57: 247-258.

- Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. 2004. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol :relationship to outcome in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 65: 940-947.
- Zhu H, Jian-Ping Cong J-P, Yu D, Wade A, Bresnahan WA, Shenk TE. 2002. Inhibition of cyclooxygenase 2 blocks human cytomegalovirus replication. *Proc Natl Acad Sci*. 99: 3932-3937.

